日本標準商品分類番号 873399

医薬品リスク管理計画対象製品

総合製品情報概要

CXCR4ケモカイン受容体拮抗剤

モゾビル®皮下注24mg

劇薬　処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること　薬価基準収載

MOZOBIL® プレリキサホル製剤

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1　本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2　妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］

サノフィ株式会社

sanofi

CONTENTS

■ 開発の経緯 …… 3
■ 特徴 …… 4
■ 製品情報(ドラッグインフォメーション)
禁忌 …… 5
組成・性状 …… 5
効能又は効果、効能又は効果に関連する注意 …… 5
用法及び用量、用法及び用量に関連する注意 …… 5
重要な基本的注意 …… 6
特定の背景を有する患者に関する注意 …… 6
副作用 …… 7
適用上の注意 …… 7
その他の注意 …… 7
■ 臨床成績
国内第Ⅱ相臨床試験〔ACT13710試験〕…… 8
国内第Ⅱ相臨床試験〔ACT12781試験〕…… 15
海外第Ⅲ相臨床試験〔AMD3100-3102試験〕
(海外データ)…… 23
海外第Ⅲ相臨床試験〔AMD3100-3101試験〕
(海外データ)…… 37
副作用 …… 50

日本標準商品分類番号	873399

CXCR4ケモカイン受容体拮抗剤

モゾビル®皮下注24mg

劇薬　処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること　薬価基準収載

MOZOBIL® プレリキサホル製剤

■ **薬物動態**

吸収

・健康成人における血漿中濃度…… 51

・外国人患者における血漿中濃度(外国人データ) …… 52

分布

・ヒト血漿タンパク結合率(*in vitro*) …… 53

・健康成人における分布容積…… 53

代謝(*in vitro*) …… 53

排泄

・健康成人における尿中排泄率(外国人データ) …… 53

腎機能障害患者における薬物動態(外国人データ) …… 54

■ **薬効薬理**

臨床薬理試験〔AMD3100-1002試験〕 …… 56

臨床薬理試験〔AMD3100-1003試験〕 …… 58

作用機序

・作用機序 …… 60

効力を裏付ける試験

・CXCR4の特異的阻害薬プレリキサホルの分子薬理学的特性(*in vitro*) …… 61

・造血前駆細胞動員作用(マウス) …… 62

・G-CSF誘発造血前駆細胞(HPC)動員に対する増強作用(マウス) …… 63

・自家移植モデルにおける造血幹細胞動員作用(イヌ) …… 64

■ **安全性薬理試験及び毒性試験**

安全性薬理試験 …… 66

毒性試験

・単回投与毒性試験(マウス、ラット、ブタ) …… 68

・反復投与毒性試験(ラット、イヌ) …… 68

・生殖発生毒性試験(ラット) …… 69

・遺伝毒性試験(*in vitro*、ラット) …… 69

・がん原性試験 …… 69

・その他の毒性試験(ウサギ、ラット、*in vitro*) …… 69

■ **有効成分に関する理化学的知見** …… 70

■ **製剤学的事項**

製剤の安定性

・各種条件下における安定性…… 71

■ **取扱い上の注意** …… 72

■ **包装** …… 72

■ **関連情報** …… 72

■ **主要文献** …… 73

■ **製造販売業者の氏名又は名称及び住所(文献請求先及び問い合わせ先を含む)** …… 74

開発の経緯

モゾビル®皮下注24mg（一般名：プレリキサホル、以下「モゾビル」）は、Johnson Matthey plc社により合成された低分子のビシクラム誘導体であり、ケモカイン受容体CXCR4に対して可逆的かつ選択的に拮抗し、その特異的リガンドである間質細胞由来因子-1（SDF-1）の結合を阻害することにより、骨髄から末梢血中への造血幹細胞の動員を促進すると考えられています。

海外において、健康成人を対象としたモゾビル投与の第I相臨床試験が実施され、さらに多発性骨髄腫患者及び非ホジキンリンパ腫患者を対象としたモゾビル単独投与及びモゾビル/顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）製剤併用投与の第I相臨床試験が実施されました。その後、多発性骨髄腫患者及び非ホジキンリンパ腫患者を対象としたモゾビル/G-CSF製剤併用投与の第Ⅲ相臨床試験が実施され、有効性と安全性が検討されました。

モゾビルは、米国では「G-CSF製剤との併用で、非ホジキンリンパ腫及び多発性骨髄腫の患者で、造血幹細胞の採取及びそれに続く自家移植を実施する目的で造血幹細胞を末梢血へ動員する」の適応にて2008年に、欧州では「G-CSF製剤との併用で、細胞動員不良のリンパ腫及び多発性骨髄腫の成人患者で、造血幹細胞の採取及びそれに続く自家移植を実施する目的で造血幹細胞を末梢血へ動員する」の適応にて2009年に承認を取得しています。

本邦においては、2009年6月の未承認薬使用問題検討会議で、「国内での治験が早期に開始されるべき」と結論付けられ、臨床試験が実施されました。その後、多発性骨髄腫患者及び非ホジキンリンパ腫患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験及び海外第Ⅲ相臨床試験を主たる臨床試験成績として、承認申請を行いました。

モゾビルは2015年12月に希少疾病用医薬品として指定を受け、2016年12月に「自家末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員促進」を効能又は効果として、製造販売が承認されました。

特　徴

1. モゾビルはCXCR4ケモカイン受容体拮抗剤です。
2. モゾビルは低分子化合物であり、CXCR4に結合し、CXCR4とSDF-1との結合を阻害することにより、骨髄から末梢血中への造血幹細胞の動員を促進すると考えられています。
3. 自家末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員促進において、G-CSF製剤との併用による有効性・安全性が審査され承認されました。
4. 多発性骨髄腫患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験において、アフェレーシス2日以内でCD34陽性細胞数6×10^6cells/kg以上に到達した患者は、モゾビル/G-CSF製剤併用群で5/7例、到達までの日数(中央値)は2.0日でした。また、アフェレーシス4日以内でCD34陽性細胞数2×10^6cells/kg以上に到達した患者は、モゾビル/G-CSF製剤併用群で7/7例、到達までの日数(中央値)は1日でした。
   非ホジキンリンパ腫患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験において、アフェレーシス4日以内でCD34陽性細胞数5×10^6cells/kg以上に到達した患者は、モゾビル/G-CSF製剤併用群で9/16例(56.3%)、到達までの日数(中央値)は3.5日でした。また、アフェレーシス4日以内でCD34陽性細胞数2×10^6cells/kg以上に到達した患者は、モゾビル/G-CSF製剤併用群で15/16例(93.8%)、到達までの日数(中央値)は1.0日でした。(8～22頁)
5. 多発性骨髄腫患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験において、アフェレーシス2日以内でCD34陽性細胞数6×10^6cells/kg以上に到達した患者は、モゾビル/G-CSF製剤併用群で106/148例(71.6%)、到達までの日数(中央値)は1.0日でした。
   非ホジキンリンパ腫患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験において、アフェレーシス4日以内でCD34陽性細胞数5×10^6cells/kg以上に到達した患者は、モゾビル/G-CSF製剤併用群で89/150例(59.3%)、到達までの日数(中央値)は3.0日でした。(23～49頁)
6. 重大な副作用※として、ショック、アナフィラキシー、脾腫、脾破裂(いずれも頻度不明)が報告されています。
   主な副作用※は、錯感覚、頭痛、下痢、悪心、注射部位反応、疲労が各5%以上、不眠症、浮動性めまい、鼓腸、腹痛、嘔吐、腹部膨満、腹部不快感、便秘、消化不良、口内乾燥、口の感覚鈍麻、多汗症、紅斑、関節痛、筋骨格痛、倦怠感が各1～5%未満でした。
   電子化された添付文書の副作用の項及び臨床成績の項の安全性の結果をご参照ください。

※「重大な副作用」及び「主な副作用」の発現頻度は多発性骨髄腫及び非ホジキンリンパ腫を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験における副作用(全Grade)の集計に基づく。なお、これら以外の試験あるいは海外市販後に認められた副作用は「頻度不明」とした。

「禁忌を含む注意事項等情報」等の改訂に十分ご留意ください。

2024年5月改訂(第3版)

禁　忌

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］

組成・性状

3. 組成・性状

3.1 組成

有効成分 (1バイアル(1.2mL)中)	プレリキサホル 24mg
添加剤	等張化剤、pH調節剤2成分

3.2 製剤の性状

性状・剤形	無色～淡黄色澄明の液、注射剤
pH	6.0～7.5
浸透圧比	約1(生理食塩液に対する比)

効能又は効果、効能又は効果に関連する注意

4. 効能又は効果

自家末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員促進

5. 効能又は効果に関連する注意

「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

用法及び用量、用法及び用量に関連する注意

6. 用法及び用量

G-CSF製剤との併用において、通常、成人にはプレリキサホルとして0.24mg/kgを1日1回、末梢血幹細胞採取終了時まで連日皮下投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤の投与は、G-CSF製剤の投与開始4日目以降、各末梢血幹細胞採取実施9～12時間前に行う。
7.2 本剤の投与期間は4日間までを目安とすること。

重要な基本的注意

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は、造血幹細胞移植について十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者についてのみ使用すること。

8.2 本剤投与中は定期的に白血球数をモニタリングし、白血球数が50,000/mm^3を超えた場合には本剤投与の可否を慎重に判断するとともに、適切な処置を行うこと。

8.3 血小板減少症があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に血小板数をモニタリングし、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

8.4 ショック、アナフィラキシーを含むアレルギー反応及び過敏症があらわれることがあり、特に本剤の初回投与時に多く認められている。[11.1.1 参照]

8.5 脾腫、脾破裂があらわれることがあるので、血液学的検査値の推移に留意するとともに、腹部超音波検査等により観察を十分に行うこと。

特定の背景を有する患者に関する注意

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 中等度以上の腎機能障害のある患者

中等度以上の腎機能障害（クレアチニンクリアランス（CLcr）50mL/分以下）のある患者では、本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。[16.6.1 参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後1週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（ラット及びウサギ）において、催奇形性が認められている。[2.2、9.4 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤の乳汁中への移行は検討されていない。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下している。

副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

［8.4 参照］

11.1.2 脾腫（頻度不明）、**脾破裂**（頻度不明）

脾臓の急激な腫大が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
精神神経系	錯感覚、頭痛	不眠症、浮動性めまい	悪夢	異常な夢、血管迷走神経性反応（起立性低血圧、失神）
消化器	下痢、悪心	鼓腸、腹痛、嘔吐、腹部膨満、腹部不快感、便秘、消化不良、口内乾燥、口の感覚鈍麻		
皮膚		多汗症、紅斑		
血液				白血球増加症
その他	注射部位反応、疲労	関節痛、筋骨格痛、倦怠感		

「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は多発性骨髄腫及び非ホジキンリンパ腫を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験における副作用（全Grade）の集計に基づく。なお、これら以外の試験あるいは海外市販後に認められた副作用は「頻度不明」とした。

適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製前の注意

バイアル内に微粒子や変色がないか目視で確認し、異常が認められた場合はそのバイアルは使用しないこと。

14.2 薬剤調製時の注意

本剤のバイアルは1回使い切りである。バイアル中の未使用残液は適切に廃棄すること。（本剤は保存剤を含有していない。）

14.3 薬剤投与時の注意

皮下注射にのみ使用すること。

その他の注意

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

海外の製造販売後において、本剤とG-CSF製剤を投与した急性骨髄性白血病患者及び多発性骨髄腫患者で、循環血中の腫瘍細胞の増加が認められたとの報告がある。

「禁忌を含む注意事項等情報」等については5～7頁をご参照ください。

日本人多発性骨髄腫患者における国内第Ⅱ相臨床試験（ACT13710試験）

日本人多発性骨髄腫患者における国内第Ⅱ相臨床試験（ACT13710試験）[1)]

1）承認時評価資料：国内第Ⅱ相臨床試験（多発性骨髄腫 ACT13710試験）

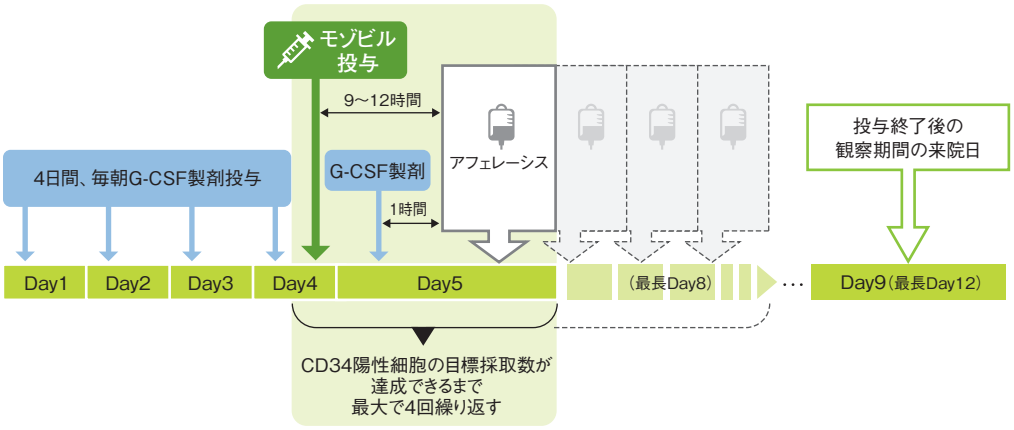
●試験概要

目　　的：日本人多発性骨髄腫患者におけるモゾビル/G-CSF製剤併用時の造血幹細胞の動員及び採取に対する有効性及び安全性の検討

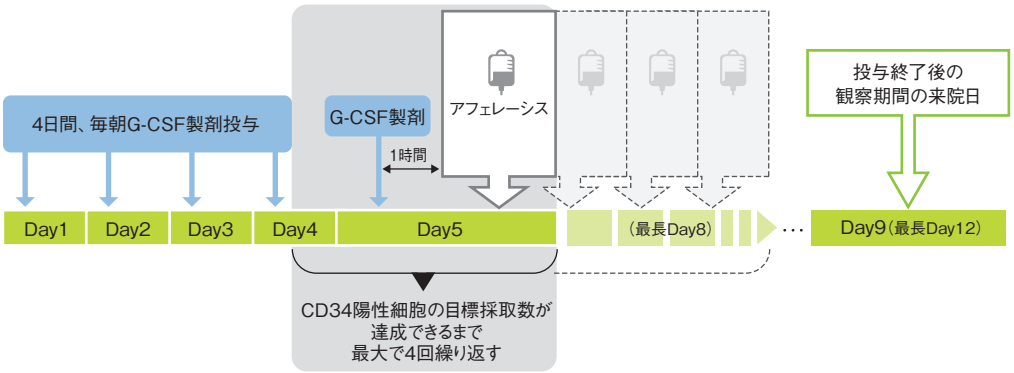
対　　象：自家末梢血幹細胞移植に適格と判断された20～75歳の多発性骨髄腫患者14例［有効性及び安全性解析対象集団：モゾビル/G-CSF製剤併用群7例、G-CSF製剤単独群7例］

方　　法：多施設共同、無作為化、非盲検、2群、並行群間比較試験

モゾビル/G-CSF製剤併用群



G-CSF製剤単独群



▶無作為化されたすべての患者に、G-CSF製剤（フィルグラスチム）400μg/m^{2}を1日1回（朝）4日間皮下投与した（Day1～4）。

▶Day4の夜に、モゾビル/G-CSF製剤併用群にはモゾビル0.24mg/kgを皮下投与し、G-CSF製剤単独群には投与しなかった。

▶Day5の朝に、すべての患者にG-CSF製剤400μg/m^{2}を皮下投与し、1時間（±15分）後［モゾビル/G-CSF製剤併用群では、モゾビル投与後10～11時間（±1時間）に相当］にアフェレーシスを実施した。これを合計で最大4回まで（最大Day8まで）又はCD34陽性細胞数6×10^{6}cells/kg以上を採取できるまで繰り返した。

日本人多発性骨髄腫患者における国内第Ⅱ相臨床試験（ACT13710試験）

評価項目：〈有効性評価項目〉

主要評価項目：

アフェレーシス2日以内でCD34陽性細胞の目標採取数（6×10^6cells/kg以上）に到達した患者の割合

副次評価項目：

- アフェレーシス4日以内でCD34陽性細胞の最小目標採取数（2×10^6cells/kg以上）に到達した患者の割合
- CD34陽性細胞数6×10^6cells/kg以上の採取に要したアフェレーシスの実施日数
- CD34陽性細胞数2×10^6cells/kg以上の採取に要したアフェレーシスの実施日数
- 最大4回のアフェレーシスで採取した総CD34陽性細胞数（cells/kg）
- 連続する時点間の末梢血CD34陽性細胞数（cells/μL）の相対的な増加（増加倍数）
  - 両群におけるDay4朝からDay5朝の時点
  - モゾビル/G-CSF製剤併用群におけるDay4朝からDay4夜、及びDay4夜からDay5朝の時点

〈安全性評価項目〉

有害事象の発現、既往歴/合併症、診察所見、及び臨床検査値のベースラインからの変化量

解析計画：〈有効性評価項目〉

主要評価項目の解析：

各群で治療成功患者の割合を求めた。当該解析は有効性評価可能集団（無作為化され、試験期間中にアフェレーシスによるCD34陽性細胞の採取が少なくとも1回実施された患者。ただし、G-CSF製剤投与後でアフェレーシス施行前に早期中止となった無効例もこの解析集団に含める）で実施した。

副次評価項目の解析：

4日以内のアフェレーシスでCD34陽性細胞数2×10^6cells/kg以上を採取できた患者の割合を最小成功割合として算出した。CD34陽性細胞数6×10^6cells/kg以上を採取するのに要したアフェレーシス日数及び2×10^6cells/kg以上を採取するのに要したアフェレーシス日数をKaplan-Meier法を用いて解析した。

最大4回のアフェレーシスで採取されたCD34陽性細胞の総数並びに1日ごとのCD34陽性細胞の平均採取数を記述統計量で要約した。各時点の末梢血CD34陽性細胞の実測値及び増加倍数は記述統計量で要約した。

1）承認時評価資料：国内第Ⅱ相臨床試験（多発性骨髄腫 ACT13710試験）

日本人多発性骨髄腫患者における国内第Ⅱ相臨床試験（ACT13710試験）

●患者背景

	モゾビル/G-CSF製剤併用群（N=7）	G-CSF製剤単独群（N=7）
平均年齢（歳）[a)]	59.3±10.6	59.7±6.7
男性	4（57.1%）	4（57.1%）
初回診断から無作為化までの期間（ヵ月）[a)]	6.00±3.13	4.48±1.26
初回診断時の病期		
Ⅰ	2（28.6%）	1（14.3%）
Ⅱ	5（71.4%）	3（42.9%）
Ⅲ	0	3（42.9%）
登録時の寛解状況		
初回完全寛解	1（14.3%）	0
初回部分寛解	6（85.7%）	7（100%）
化学療法治療歴		
あり	7（100%）	7（100%）
放射線療法歴		
なし	7（100%）	7（100%）

a）mean±SD

例数（%）

日本人多発性骨髄腫患者における国内第Ⅱ相臨床試験（ACT13710試験）

●目標とするCD34陽性細胞数に到達した患者の割合

・アフェレーシス2日以内でCD34陽性細胞数6×10^{6}cells/kg以上（目標採取数）に到達した患者の割合（主要評価項目）

アフェレーシス2日以内でCD34陽性細胞数6×10^{6}cells/kg以上の採取に到達した患者の割合は、モゾビル/G-CSF製剤併用群5/7例、G-CSF製剤単独群0/7例であった。

・アフェレーシス4日以内でCD34陽性細胞数2×10^{6}cells/kg以上（最小目標採取数）に到達した患者の割合（副次評価項目）

アフェレーシス4日以内でCD34陽性細胞数2×10^{6}cells/kg以上の採取に到達した患者の割合は、モゾビル/G-CSF製剤併用群7/7例、G-CSF製剤単独群6/7例であった。

目標とするCD34陽性細胞数に到達した患者の割合
（有効性解析対象集団）

	モゾビル/G-CSF製剤併用群（N=7）	G-CSF製剤単独群（N=7）
アフェレーシス2日以内で6×10^{6}cells/kg以上に到達した患者数	5/7例	0/7例
アフェレーシス4日以内で2×10^{6}cells/kg以上に到達した患者数	7/7例	6/7例

日本人多発性骨髄腫患者における国内第Ⅱ相臨床試験（ACT13710試験）

●目標とするCD34陽性細胞数の採取に要した日数

・目標とするCD34陽性細胞数の採取に要したアフェレーシスの実施日数（副次評価項目）

CD34陽性細胞数6×10^6cells/kg以上の採取に要したアフェレーシスの実施日数（中央値）は、モゾビル/G-CSF製剤併用群2.0日であった。G-CSF製剤単独群ではアフェレーシス4日以内で目標採取数に到達した患者はいなかった。

CD34陽性細胞数2×10^6cells/kg以上の採取に要したアフェレーシスの実施日数（中央値）は、モゾビル/G-CSF製剤併用群1日、G-CSF製剤単独群では2日であった。

モゾビル/G-CSF製剤併用群において、目標採取数6×10^6cells/kg以上に到達した患者の割合（累積治療成功確率）の推移はアフェレーシス1日目で0.143、2日目～4日目では0.829であった。

目標とするCD34陽性細胞数の採取に要したアフェレーシスの実施日数（有効性解析対象集団）

	モゾビル/G-CSF製剤併用群（N=7）	G-CSF製剤単独群（N=7）
6×10^6cells/kg以上の採取に要したアフェレーシスの日数	2.0日[a)]	NC[b)]
2×10^6cells/kg以上の採取に要したアフェレーシスの日数	1日[a)]	2日[a)]

a）Kaplan-Meier推定に基づく中央値
b）算出不能

CD34陽性細胞数6×10^6cells/kg以上に到達した患者の割合（累積治療成功確率）の推移（有効性解析対象集団）

	モゾビル/G-CSF製剤併用群（N=7）			
アフェレーシス実施	1日目	2日目	3日目	4日目
目標採取数に到達した累積患者数	1例	5例	5例	5例
累積治療成功確率	1/7例	5/7例	5/7例	5/7例

	G-CSF製剤単独群（N=7）			
アフェレーシス実施	1日目	2日目	3日目	4日目
目標採取数に到達した累積患者数	0例	0例	0例	0例
累積治療成功確率	0/7例	0/7例	0/7例	0/7例

日本人多発性骨髄腫患者における国内第Ⅱ相臨床試験（ACT13710試験）

●最大4回のアフェレーシスで採取した総CD34陽性細胞数（副次評価項目）

最大4回のアフェレーシスで採取した総CD34陽性細胞数の平均値（SD）は、モゾビル/G-CSF製剤併用群7.55（2.32）×10^6cells/kg、G-CSF製剤単独群3.67（1.25）×10^6cells/kgであった。

最大4回のアフェレーシスで採取した総CD34陽性細胞数（有効性解析対象集団）

	モゾビル/G-CSF製剤併用群（N=7）	G-CSF製剤単独群（N=7）
総CD34陽性細胞数[a]（×10^6cells/kg）	7.55±2.32	3.67±1.25

a）mean±SD

●連続する時点間の末梢血CD34陽性細胞数の相対的な増加〔増加倍数〕（副次評価項目）

・Day4朝からDay5朝の時点

Day5朝（モゾビル初回投与9～12時間後、G-CSF製剤投与直前及び初回アフェレーシス実施前）における末梢血CD34陽性細胞数（平均値）は、モゾビル/G-CSF製剤併用群74.69cells/μL、G-CSF製剤単独群28.52cells/μLであった。

Day4朝（G-CSF製剤投与直前）からDay5朝までの24時間における増加倍数（中央値）は、モゾビル/G-CSF製剤併用群5.01倍、G-CSF製剤単独群1.95倍であった。

Day4朝及びDay5朝の末梢血CD34陽性細胞数と増加倍数（有効性解析対象集団）

	モゾビル/G-CSF製剤併用群（N=7）	G-CSF製剤単独群（N=7）
Day4朝における末梢血CD34陽性細胞数[a]（cells/μL）	12.70±3.95	23.60±16.19
Day5朝における末梢血CD34陽性細胞数[a]（cells/μL）	74.69±34.15	28.52±12.42
Day4朝からDay5朝までの末梢血CD34陽性細胞の増加倍数[b]	5.01倍（3.4-8.9）	1.95倍（0.6-2.5）

a）mean±SD
b）中央値（最小値-最大値）

・モゾビル/G-CSF製剤併用群におけるDay4朝からDay4夜、及びDay4夜からDay5朝の時点

モゾビル/G-CSF製剤併用群における末梢血CD34陽性細胞の増加倍数〔中央値（最小値-最大値）〕は、Day4朝～Day4夜では1.67（1.1-3.0）倍、Day4夜～Day5朝では3.32（1.6-6.8）倍であった。

日本人多発性骨髄腫患者における国内第Ⅱ相臨床試験（ACT13710試験）

●本試験における安全性

副作用は、モゾビル/G-CSF製剤併用群7例中6例（85.7%）、G-CSF製剤単独群7例中2例（28.6%）に認められた。副作用の内訳は、モゾビル/G-CSF製剤併用群では、背部痛5例（71.4%）、頭痛、下痢が各2例（28.6%）、動悸、腹痛、腹部不快感、四肢痛、関節痛、筋骨格痛が各1例（14.3%）であった。G-CSF製剤単独群では、高尿酸血症、低カリウム血症、肝機能異常が各1例（14.3%）であった。

試験薬剤との因果関係ありと判断された重篤な有害事象は、モゾビル/G-CSF製剤併用群では認められず、G-CSF製剤単独群では1例に認められ、グレード3の肝機能障害であった。

有害事象による投与の中止、並びに死亡は認められなかった。

副作用発現状況一覧（安全性解析対象集団）

副作用の種類	発現例数（%）			
	モゾビル/G-CSF製剤併用群（N=7）		G-CSF製剤単独群（N=7）	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
全副作用	6（85.7%）	0	2（28.6%）	2（28.6%）
代謝および栄養障害	0	0	1（14.3%）	1（14.3%）
高尿酸血症	0	0	1（14.3%）	0
低カリウム血症	0	0	1（14.3%）	1（14.3%）
神経系障害	2（28.6%）	0	0	0
頭痛	2（28.6%）	0	0	0
心臓障害	1（14.3%）	0	0	0
動悸	1（14.3%）	0	0	0
胃腸障害	4（57.1%）	0	0	0
下痢	2（28.6%）	0	0	0
腹痛	1（14.3%）	0	0	0
腹部不快感	1（14.3%）	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	1（14.3%）	1（14.3%）
肝機能異常	0	0	1（14.3%）	1（14.3%）
筋骨格系および結合組織障害	5（71.4%）	0	0	0
背部痛	5（71.4%）	0	0	0
四肢痛	1（14.3%）	0	0	0
関節痛	1（14.3%）	0	0	0
筋骨格痛	1（14.3%）	0	0	0

MedDRA/J version 18.0で集計
GradeはNCI CTCAEに準じる

日本人非ホジキンリンパ腫患者における国内第Ⅱ相臨床試験（ACT12781試験）

日本人非ホジキンリンパ腫患者における国内第Ⅱ相臨床試験（ACT12781試験）[2)]

2）承認時評価資料：国内第Ⅱ相臨床試験（非ホジキンリンパ腫 ACT12781試験）

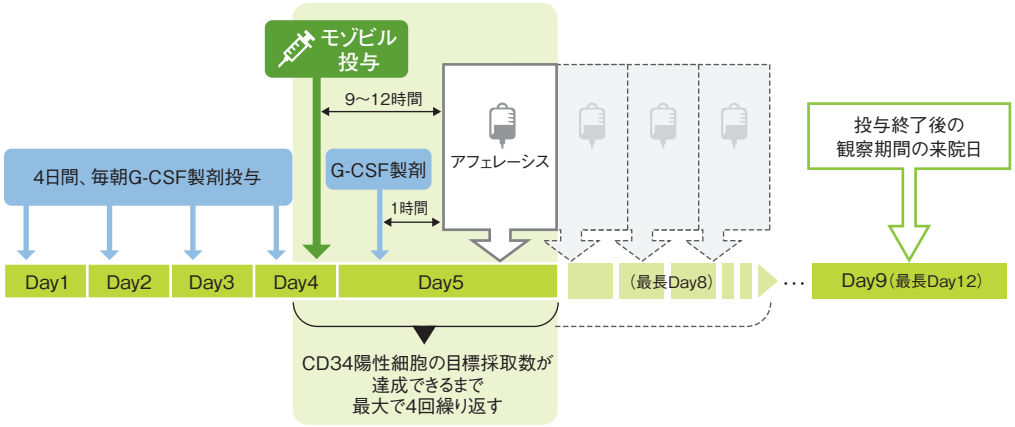
●試験概要

目　　的：日本人非ホジキンリンパ腫患者におけるモゾビル/G-CSF製剤併用時の造血幹細胞の動員及び採取に対する有効性及び安全性の検討

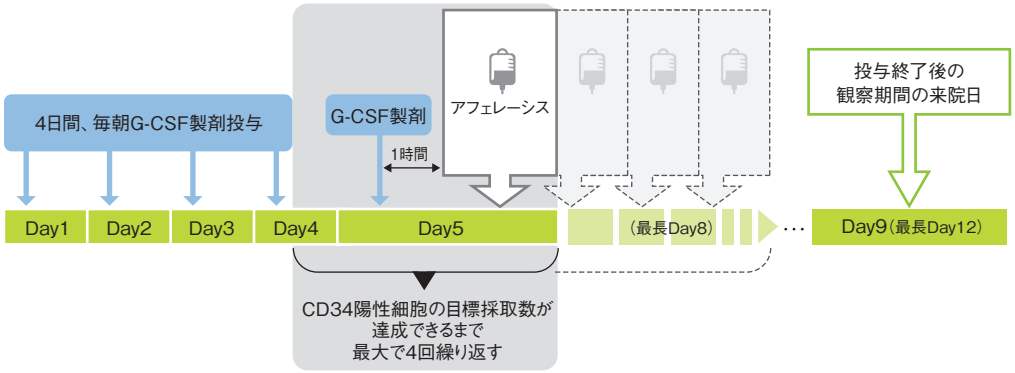
対　　象：自家末梢血幹細胞移植に適格と判断された20～75歳の非ホジキンリンパ腫患者32例
［有効性及び安全性解析対象集団：モゾビル/G-CSF製剤併用群16例、G-CSF製剤単独群16例］

方　　法：多施設共同、無作為化、非盲検、2群、並行群間比較試験

モゾビル/G-CSF製剤併用群



G-CSF製剤単独群



▶無作為化されたすべての患者に、G-CSF製剤（フィルグラスチム）400μg/m^{2}を1日1回（朝）4日間皮下投与した（Day1～4）。

▶Day4の夜に、モゾビル/G-CSF製剤併用群にはモゾビル0.24mg/kgを皮下投与し、G-CSF製剤単独群には投与しなかった。

日本人非ホジキンリンパ腫患者における国内第Ⅱ相臨床試験（ACT12781試験）

▶Day5の朝に、すべての患者にG-CSF製剤400μg/m^{2}を皮下投与し、1時間（±15分）後［モゾビル/G-CSF製剤併用群ではモゾビル投与後10～11時間（±1時間）に相当］にアフェレーシスを実施した。これを合計で最大4回まで（最大Day8まで）又はCD34陽性細胞数5×10^{6}cells/kg以上を採取できるまで繰り返した。

評価項目：〈有効性評価項目〉

主要評価項目：

アフェレーシス4日以内でCD34陽性細胞の目標採取数（5×10^{6}cells/kg以上）に到達した患者の割合

副次評価項目：

・アフェレーシス4日以内でCD34陽性細胞の最小目標採取数（2×10^{6}cells/kg以上）に到達した患者の割合
・CD34陽性細胞数5×10^{6}cells/kg以上の採取に要したアフェレーシスの実施日数
・CD34陽性細胞数2×10^{6}cells/kg以上の採取に要したアフェレーシスの実施日数
・連続する時点間の末梢血CD34陽性細胞数（cells/μL）の相対的な増加（増加倍数）
　- 両群におけるDay4朝からDay5朝の時点

〈安全性評価項目〉

有害事象、臨床検査（血液学的検査、生化学的検査、凝固検査、尿検査）、バイタルサイン、身体的検査、心電図

解析計画：〈有効性評価項目〉

主要評価項目の解析：

各群で治療成功患者の割合を求めた。投与群間の推定される治療効果の差を求め、95%信頼区間をFarrington-Manningスコア統計量に基づく直接確率法を用いて示した。当該解析は有効性評価可能集団（無作為化され、初回治療期中にアフェレーシスによるCD34陽性細胞の採取が少なくとも1回実施された患者。ただし、G-CSF製剤投与後でアフェレーシス施行前に早期中止となった無効例もこの解析集団に含める）で実施した。

副次評価項目の解析：

4日以内のアフェレーシスでCD34陽性細胞数2×10^{6}cells/kg以上を採取できた患者の割合を最小成功割合として算出した。投与群間の推定される治療効果の差を求め、95%信頼区間をFarrington-Manningスコア統計量に基づく直接確率法を用いて示した。

CD34陽性細胞数5×10^{6}cells/kg以上を採取するのに要したアフェレーシス日数及び2×10^{6}cells/kg以上を採取するのに要したアフェレーシス日数をKaplan-Meier法を用いて解析した。

各時点の末梢血CD34陽性細胞の実測値及び増加倍数は記述統計量で要約した。

2）承認時評価資料：国内第Ⅱ相臨床試験（非ホジキンリンパ腫 ACT12781試験）

日本人非ホジキンリンパ腫患者における国内第Ⅱ相臨床試験（ACT12781試験）

●患者背景

	モゾビル/G-CSF製剤併用群（N=16）	G-CSF製剤単独群（N=16）
平均年齢（歳）[a)]	56.2±10.0	57.5±11.7
男性	11（68.8%）	12（75.0%）
初回診断から無作為化までの期間（ヵ月）[a)]	24.21±26.80	10.84±13.57
初回診断時の病期		
Ⅰ	0	1（6.3%）
Ⅱ	2（12.5%）	2（12.5%）
Ⅲ	2（12.5%）	4（25.0%）
Ⅳ	12（75.0%）	9（56.3%）
登録時の寛解状況		
初回完全寛解	3（18.8%）	10（62.5%）
初回部分寛解	4（25.0%）	3（18.8%）
第二完全寛解	7（43.8%）	1（6.3%）
第二部分寛解	2（12.5%）	2（12.5%）
化学療法治療歴		
あり	16（100%）	16（100%）
放射線療法歴		
あり	2（12.5%）	2（12.5%）
なし	14（87.5%）	14（87.5%）

a）mean±SD　　例数（%）

日本人非ホジキンリンパ腫患者における国内第Ⅱ相臨床試験（ACT12781試験）

●目標とするCD34陽性細胞数に到達した患者の割合

・アフェレーシス4日以内でCD34陽性細胞数5×10^{6}cells/kg以上（目標採取数）に到達した患者の割合（主要評価項目）

アフェレーシス4日以内でCD34陽性細胞数5×10^{6}cells/kg以上の採取に到達した患者の割合は、モゾビル/G-CSF製剤併用群56.3%（9/16例）、G-CSF製剤単独群6.3%（1/16例）であった。

・アフェレーシス4日以内でCD34陽性細胞数2×10^{6}cells/kg以上（最小目標採取数）に到達した患者の割合（副次評価項目）

アフェレーシス4日以内でCD34陽性細胞数2×10^{6}cells/kg以上の採取に到達した患者の割合は、モゾビル/G-CSF製剤併用群93.8%（15/16例）、G-CSF製剤単独群31.3%（5/16例）であった。

アフェレーシス4日以内で目標とするCD34陽性細胞数に到達した患者の割合（有効性解析対象集団）

	モゾビル/G-CSF製剤併用群（N=16）	G-CSF製剤単独群（N=16）	推定される治療効果の差（%）[95%信頼区間][a)]
5×10^{6}cells/kg以上に到達した患者数（%）	9例（56.3%）	1例（6.3%）	50.0%[b)] [17.88, 82.12]
2×10^{6}cells/kg以上に到達した患者数（%）	15例（93.8%）	5例（31.3%）	62.5%[b)] [28.95, 96.05]

a）Farrington-Manningスコア統計量に基づく直接確率法
b）群間差

日本人非ホジキンリンパ腫患者における国内第Ⅱ相臨床試験（ACT12781試験）

●目標とするCD34陽性細胞数の採取に要した日数

・目標とするCD34陽性細胞数の採取に要したアフェレーシスの実施日数（副次評価項目）

CD34陽性細胞数5×10^6cells/kg以上の採取に要したアフェレーシス実施日数（中央値）は、モゾビル/G-CSF製剤併用群3.5日であった。G-CSF製剤単独群ではアフェレーシス4日以内で目標採取数に到達した患者は1例であった。

目標とするCD34陽性細胞数の採取に要したアフェレーシスの実施日数（有効性解析対象集団）

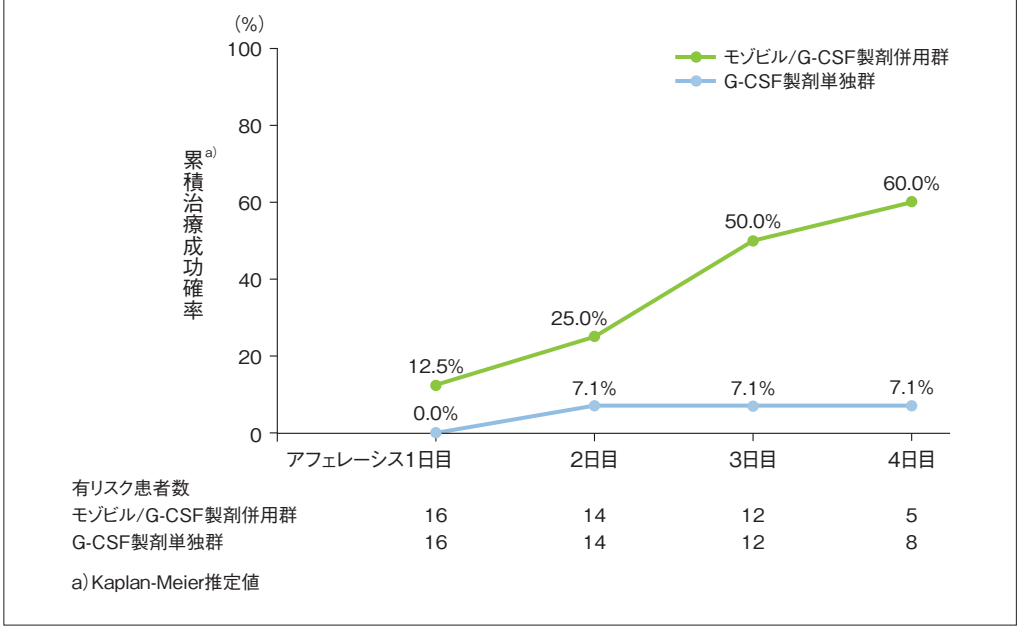
	モゾビル/G-CSF製剤併用群（N=16）	G-CSF製剤単独群（N=16）
5×10^6cells/kg以上の採取に要したアフェレーシス日数	3.5日[a)]	NC[b)]
2×10^6cells/kg以上の採取に要したアフェレーシス日数	1.0日[a)]	NC[b)]

a）Kaplan-Meier推定に基づく中央値
b）算出不能

・CD34陽性細胞数5×10^6cells/kg以上に到達した患者の割合（累積治療成功確率）の推移

目標採取数5×10^6cells/kg以上に到達した患者の割合（累積治療成功確率）の推移は、以下のとおりであった。

CD34陽性細胞数5×10^6cells/kg以上に到達した患者の割合（累積治療成功確率）の推移（有効性解析対象集団）



有リスク患者数				
モゾビル/G-CSF製剤併用群	16	14	12	5
G-CSF製剤単独群	16	14	12	8

a）Kaplan-Meier推定値

日本人非ホジキンリンパ腫患者における国内第Ⅱ相臨床試験（ACT12781試験）

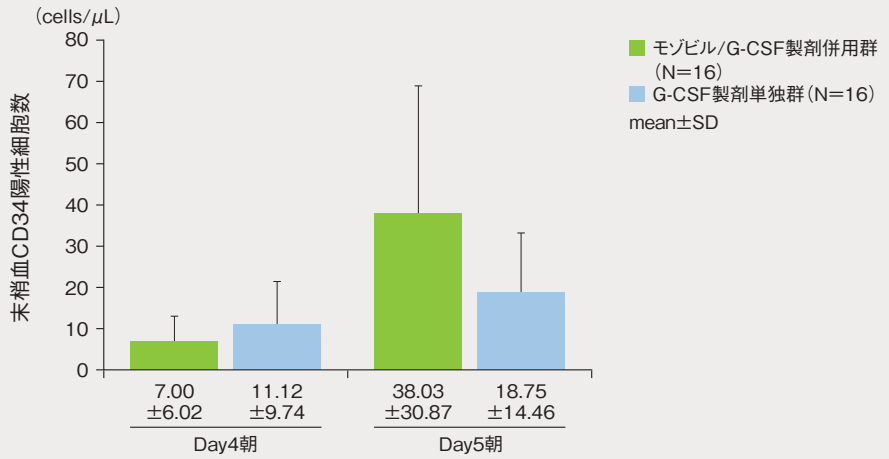
●連続する時点間の末梢血CD34陽性細胞数の相対的な増加〔増加倍数〕（副次評価項目）

・Day4朝からDay5朝の時点

Day5朝（モゾビル初回投与9～12時間後、G-CSF製剤投与直前及び初回アフェレーシス実施前）における末梢血CD34陽性細胞数（平均値）は、モゾビル/G-CSF製剤併用群38.03cells/μL、G-CSF製剤単独群18.75cells/μLであった。

Day4朝（G-CSF製剤投与直前）からDay5朝までの24時間における増加倍数（中央値）は、モゾビル/G-CSF製剤併用群5.82倍、G-CSF製剤単独群1.92倍であった。

Day4朝及びDay5朝の末梢血CD34陽性細胞数と増加倍数（有効性解析対象集団）



	モゾビル/G-CSF製剤併用群（N=16）	G-CSF製剤単独群（N=16）
Day4朝からDay5朝までの末梢血CD34陽性細胞の増加倍数[a)]	5.82倍（1.4-22.3）	1.92倍（0.9-3.8）

a）中央値（最小値-最大値）

日本人非ホジキンリンパ腫患者における国内第Ⅱ相臨床試験（ACT12781試験）

●本試験における安全性

副作用は、モゾビル/G-CSF製剤併用群16例中12例（75.0%）、G-CSF製剤単独群16例中11例（68.8%）に認められた。副作用の内訳は、モゾビル/G-CSF製剤併用群では、背部痛9例（56.3%）、下痢、悪心が各3例（18.8%）、頭痛、関節痛が各2例（12.5%）、高尿酸血症、潮紅、ほてり、口の感覚鈍麻、門脈ガス血症、注射部位そう痒感、疲労、発熱、血中乳酸脱水素酵素増加、血小板数減少が各1例（6.3%）であった。G-CSF製剤単独群では、背部痛8例（50.0%）、低カリウム血症、低マグネシウム血症、高尿酸血症、低酸素症、骨痛、疲労が各1例（6.3%）であった。

グレード3以上の副作用は、モゾビル/G-CSF製剤併用群1例（血中乳酸脱水素酵素増加）、G-CSF製剤単独群1例（低酸素症）に認められた。

重篤な有害事象は、モゾビル/G-CSF製剤併用群では認められず、G-CSF製剤単独群では1例にグレード3の低酸素症が認められ試験薬剤との因果関係ありと判断された。

有害事象により投与を中止した患者は、モゾビル/G-CSF製剤併用群1例（血小板減少症）、G-CSF製剤単独群2例（低酸素症1例、疲労1例）であった。死亡は認められなかった。

日本人非ホジキンリンパ腫患者における国内第Ⅱ相臨床試験（ACT12781試験）

副作用発現状況一覧（安全性解析対象集団）

副作用の種類	発現例数（%）			
	モゾビル/G-CSF製剤併用群（N=16）		G-CSF製剤単独群（N=16）	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
全副作用	12（75.0%）	1（6.3%）	11（68.8%）	1（6.3%）
代謝および栄養障害	1（6.3%）	0	2（12.5%）	0
低カリウム血症	0	0	1（6.3%）	0
低マグネシウム血症	0	0	1（6.3%）	0
高尿酸血症	1（6.3%）	0	1（6.3%）	0
神経系障害	2（12.5%）	0	0	0
頭痛	2（12.5%）	0	0	0
血管障害	2（12.5%）	0	0	0
潮紅	1（6.3%）	0	0	0
ほてり	1（6.3%）	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1（6.3%）	1（6.3%）
低酸素症	0	0	1（6.3%）	1（6.3%）
胃腸障害	5（31.3%）	0	0	0
下痢	3（18.8%）	0	0	0
悪心	3（18.8%）	0	0	0
口の感覚鈍麻	1（6.3%）	0	0	0
門脈ガス血症	1（6.3%）	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	9（56.3%）	0	9（56.3%）	0
背部痛	9（56.3%）	0	8（50.0%）	0
骨痛	0	0	1（6.3%）	0
関節痛	2（12.5%）	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3（18.8%）	0	1（6.3%）	0
注射部位そう痒感	1（6.3%）	0	0	0
疲労	1（6.3%）	0	1（6.3%）	0
発熱	1（6.3%）	0	0	0
臨床検査	2（12.5%）	1（6.3%）	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1（6.3%）	1（6.3%）	0	0
血小板数減少	1（6.3%）	0	0	0

MedDRA/J version 18.1で集計
GradeはNCI CTCAEに準じる

外国人多発性骨髄腫患者における海外第Ⅲ相臨床試験（AMD3100-3102試験）

外国人多発性骨髄腫患者における海外第Ⅲ相臨床試験（AMD3100-3102試験）（海外データ）[3、4]

3）承認時評価資料：海外第Ⅲ相臨床試験（多発性骨髄腫 AMD3100-3102試験）
4）DiPersio JF, et al.：Blood. 113（23）：5720-5726（2009）
利益相反：本試験の費用はサノフィ（株）が負担した。

●試験概要

目　　的：外国人多発性骨髄腫患者におけるモゾビル/G-CSF製剤併用時の造血幹細胞の動員及び採取に対する有効性及び安全性の検討

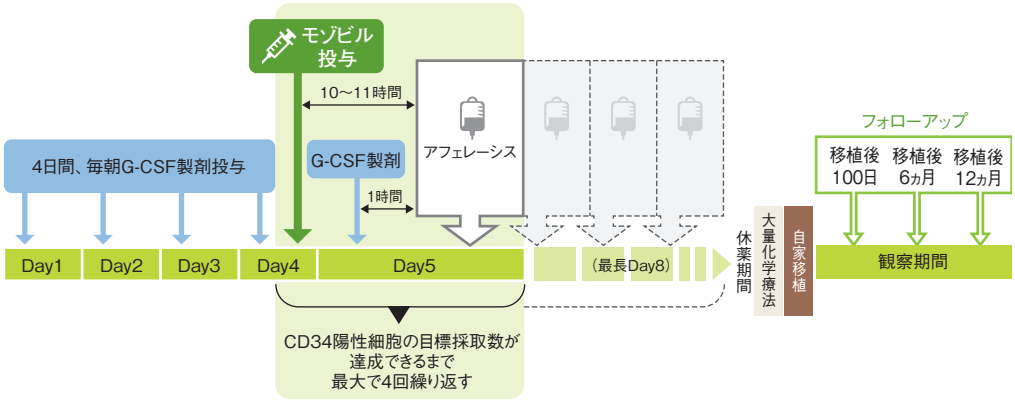
対　　象：自家末梢血幹細胞移植に適格と判断された18～78歳の多発性骨髄腫患者302例
［有効性解析対象集団（Primary ITT※集団）：
モゾビル/G-CSF製剤併用群148例、プラセボ/G-CSF製剤併用群154例］

※intent-to-treat（ITT）

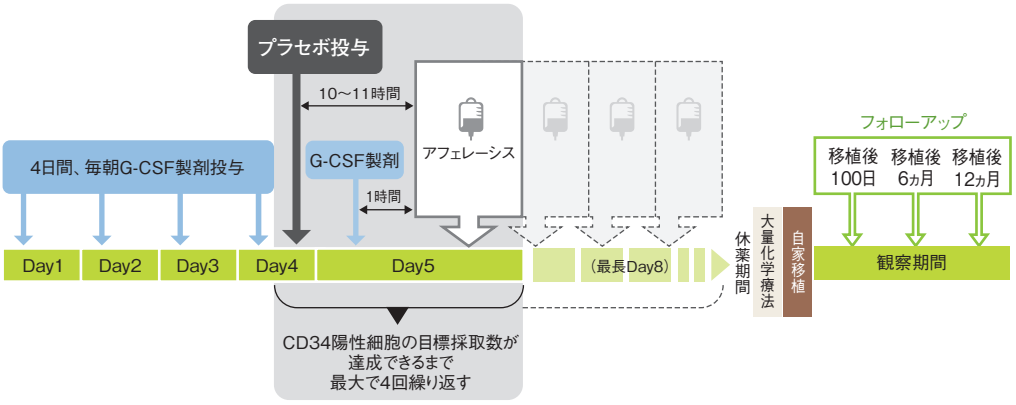
［主要安全性解析対象集団：
モゾビル/G-CSF製剤併用群147例、プラセボ/G-CSF製剤併用群151例］

方　　法：多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験

モゾビル/G-CSF製剤併用群



プラセボ/G-CSF製剤併用群



▶無作為化されたすべての患者に、G-CSF製剤（フィルグラスチム）10μg/kgを1日1回（朝）4日間皮下投与した（Day1～4）。
▶Day4の夜に、モゾビル0.24mg/kg又はプラセボ（生理食塩水）を皮下投与した。

外国人多発性骨髄腫患者における海外第Ⅲ相臨床試験（AMD3100-3102試験）

▶Day5の朝に、すべての患者にG-CSF製剤10μg/kgを皮下投与し、モゾビル又はプラセボ投与後約10～11時間かつG-CSF製剤投与後60分以内にアフェレーシスを実施した。

▶以降、夜にモゾビル0.24mg/kg又はプラセボを皮下投与し、翌朝G-CSF製剤投与及びアフェレーシスの実施を、最大4回まで又はCD34陽性細胞数6×10^6cells/kg以上を採取できるまで繰り返した。

最終アフェレーシス実施後に休薬期間を設け、その後、移植前大量化学療法を実施し、採取したCD34陽性細胞の自家移植を行った（最終アフェレーシスから5週間以内）。

評価項目：〈有効性評価項目〉

主要評価項目：

・アフェレーシス2日以内でCD34陽性細胞の目標採取数（6×10^6cells/kg以上）に到達した患者の割合

・欧州医薬品審査庁（EMEA）指定の複合評価項目
アフェレーシス2日以内でCD34陽性細胞の目標採取数（6×10^6cells/kg以上）に到達し、かつ多核白血球及び血小板の良好な生着がみられた患者の割合

多核白血球生着：多核白血球数0.5×10^9/L以上が連続3日間又は1.0×10^9/L以上が1日間
血小板生着：直前7日間輸血をせずに血小板数20×10^9/L以上が連続7日間

副次評価項目：

・アフェレーシス4日以内でCD34陽性細胞の目標採取数（6×10^6cells/kg以上）に到達した患者の割合

・アフェレーシス4日以内でCD34陽性細胞の最小目標採取数（2×10^6cells/kg以上）に到達した患者の割合

・CD34陽性細胞数6×10^6cells/kg以上の採取に要したアフェレーシスの実施日数

・多核白血球生着及び血小板生着までの日数

・造血幹細胞移植後100日、6ヵ月及び12ヵ月（各±1週間）に移植細胞の定着が確認された患者の割合

移植細胞の定着：以下の3項目中2項目以上に合致する正常な血球数の維持
- フォローアップの来院前の少なくとも2週間は、輸血をせずに血小板数が50,000/μL（50×10^9/L）を超えている
- フォローアップの来院前の少なくとも1ヵ月間は、エリスロポエチンの投与又は輸血をせずにヘモグロビン値が10g/dL以上
- フォローアップの来院前の少なくとも1週間は、G-CSF製剤を投与せずに好中球数が1,000/μL（1×10^9/L）を超えている

造血幹細胞の末梢血中への動員として本邦で承認されているフィルグラスチム（遺伝子組換え）の効能又は効果、並びに用法及び用量

効能又は効果	用法及び用量			
造血幹細胞の末梢血中への動員	同種及び自家末梢血幹細胞採取時のフィルグラスチム（遺伝子組換え）単独投与による動員	成人・小児	通常、フィルグラスチム（遺伝子組換え）400μg/m^2を1日1回又は2回に分割し、5日間連日又は末梢血幹細胞採取終了時まで連日皮下投与する。この場合、末梢血幹細胞採取はフィルグラスチム（遺伝子組換え）投与開始後4～6日目に施行する。	ただし、末梢血幹細胞採取終了前に白血球数が50,000/mm^3以上に増加した場合は減量する。減量後、白血球数が75,000/mm^3に達した場合は投与を中止する。
	自家末梢血幹細胞採取時のがん化学療法剤投与終了後のフィルグラスチム（遺伝子組換え）投与による動員	成人・小児	通常、がん化学療法剤投与終了翌日又はがん化学療法により好中球数が最低値を経過後、フィルグラスチム（遺伝子組換え）400μg/m^2を1日1回又は2回に分割し、末梢血幹細胞採取終了時まで連日皮下投与する。	

なお、いずれの場合も状態に応じて適宜減量する。

外国人多発性骨髄腫患者における海外第Ⅲ相臨床試験（AMD3100-3102試験）

探索的評価項目：

・各アフェレーシス実施日［初回アフェレーシス実施日（Day5）の値を主要な推定値とした］における末梢血CD34陽性細胞数の増加倍数

〈安全性評価項目〉

有害事象の発現割合、重篤な有害事象、既往歴、臨床検査値（生化学検査、白血球分画を含む血液学的検査、尿検査及び凝固検査）、バイタルサインパラメータ、身体所見及び女性患者の血清妊娠検査におけるベースラインからの変化

解析計画：〈有効性評価項目〉

ITT集団及びper-protocol（PP）集団を用いて評価した。PP集団は部分集団解析に用いられた。

すべての統計的検定は、特に指定しない限り、有意水準5%の両側検定とした。統計的検定は統計量（例えば、二標本*t*-検定）のパラメトリック手法を基にしているが、データが著しい非正規分布の場合は、ノンパラメトリック手法のうちで対応する手法を用いた。二項割合の検定は、連続修正なしのPearson's χ^2検定に基づいた。有効性データの解析は、Primary ITT集団とレスキュー療法を受けた患者集団とを別に実施した。

主要有効性評価項目（治療成功）については、各患者のCD34陽性細胞数を、最初の2日間のアフェレーシスで採取した1日量を合計して算出した。投与群間の推定される治療効果の差を求め、95%信頼区間をFarrington-Manningスコア統計量に基づく直接確率法を用いて示した。

目標細胞数に達した患者の割合及び達しなかった患者の割合における投与群間差は、ベースラインの血小板数を層別因子にしたCochran-Mantel-Haenszel検定を用いて解析した。

副次評価項目の動員到達までに要した日数及び生着（多核白血球、血小板）までの日数については、ベースラインの血小板数を層別因子にした層別log-rank検定を用いて、治療効果の検定を行った。また、投与群ごとに推定した生存率をKaplan-Meier曲線を用いて推定した。

累積治療成功確率については、log-rank検定を用いて解析した。

3）承認時評価資料：海外第Ⅲ相臨床試験（多発性骨髄腫 AMD3100-3102試験）
4）DiPersio JF, et al.：Blood. 113（23）：5720-5726（2009）

利益相反：本試験の費用はサノフィ（株）が負担した。

外国人多発性骨髄腫患者における海外第Ⅲ相臨床試験（AMD3100-3102試験）

●患者背景

	モゾビル/G-CSF製剤併用群（N=148）	プラセボ/G-CSF製剤併用群（N=154）
平均年齢（歳）[a]	58.2±8.4	58.4±8.6
男性	100（67.6%）	107（69.5%）
人種		
コーカシア人	117（79.1%）	128（83.1%）
アフリカ系アメリカ人	18（12.2%）	14（9.1%）
アジア人	1（0.7%）	3（1.9%）
ヒスパニック/ラテン系	11（7.4%）	4（2.6%）
その他	1（0.7%）	5（3.2%）
初回診断から無作為化までの期間（ヵ月）[a), b)]	10.68±16.52	11.54±16.89
初回診断時の病期		
Ⅰ	28（18.9%）	19（12.3%）
Ⅱ	29（19.6%）	44（28.6%）
Ⅲ	91（61.5%）	90（58.4%）
不明	0	1（0.6%）
登録時の寛解状況		
初回完全寛解	11（7.4%）	18（11.7%）
初回部分寛解	129（87.2%）	126（81.8%）
第二部分寛解	8（5.4%）	10（6.5%）
化学療法治療歴		
あり	144（97.3%）	148（96.1%）
不明	4（2.7%）	6（3.9%）
細胞傷害性化学療法治療歴[c)]	51（34.5%）	48（31.2%）
放射線療法歴		
あり	40（27.0%）	47（30.5%）
なし	106（71.6%）	106（68.8%）
不明	2（1.4%）	1（0.6%）

例数（%）

a）mean±SD
b）モゾビル/G-CSF製剤併用群147例、プラセボ/G-CSF製剤併用群153例
c）細胞傷害性化学療法治療には以下の薬剤が使用された：アントラサイクリン、ボルテゾミブ、シクロホスファミド、メルファラン及びビンクリスチン

外国人多発性骨髄腫患者における海外第Ⅲ相臨床試験（AMD3100-3102試験）

●目標とするCD34陽性細胞数に到達した患者の割合（海外データ）

・アフェレーシス2日以内でCD34陽性細胞数6×10^{6}cells/kg以上（目標採取数）に到達した患者の割合（主要評価項目）

アフェレーシス2日以内でCD34陽性細胞数6×10^{6}cells/kg以上の採取に到達した患者の割合は、モゾビル/G-CSF製剤併用群71.6%（106/148例）、プラセボ/G-CSF製剤併用群34.4%（53/154例）であった。

推定される治療効果（割合の投与群間差）は37.2%で有意差が認められた（p＜0.001、ベースラインの血小板数で調整したCochran-Mantel-Haenszel検定、名目上のp値）。

・アフェレーシス2日以内でCD34陽性細胞数6×10^{6}cells/kg以上（目標採取数）に到達し、かつ多核白血球及び血小板の良好な生着がみられた患者の割合（主要評価項目；EMEA指定の複合評価項目）

アフェレーシス2日以内でCD34陽性細胞数6×10^{6}cells/kg以上の採取に到達し、かつ多核白血球及び血小板の良好な生着がみられた患者の割合は、モゾビル/G-CSF製剤併用群70.3%（104/148例）、プラセボ/G-CSF製剤併用群34.4%（53/154例）であった。

推定される治療効果（割合の投与群間差）は35.9%で有意差が認められた（p＜0.001、ベースラインの血小板数で調整したCochran-Mantel-Haenszel検定、名目上のp値）。

アフェレーシス2日以内で目標とするCD34陽性細胞数に到達した患者、EMEA指定の複合評価項目に到達した患者の割合（Primary ITT集団）

	モゾビル/G-CSF製剤併用群（N=148）	プラセボ/G-CSF製剤併用群（N=154）	推定される治療効果の差（%）[95%信頼区間] p値[a)]
6×10^{6}cells/kg以上に到達した患者数（%）	106例（71.6%）	53例（34.4%）	37.2%[b)] [26.8, 47.6] ＜0.001
6×10^{6}cells/kg以上に到達し、かつ多核白血球及び血小板の良好な生着がみられた患者数（%）	104例（70.3%）[c)]	53例（34.4%）	35.9%[b)] [25.3, 46.4] ＜0.001

a）ベースライン時の血小板数（＜200,000/dL、≧200,000/dL）で調整したCochran-Mantel-Haenszel検定、名目上のp値
b）群間差
c）CD34陽性細胞の目標採取数（6×10^{6}cells/kg以上）に到達したが、EMEA指定の基準には適合しなかった症例：試験中止例1例、生着前の死亡例1例

外国人多発性骨髄腫患者における海外第Ⅲ相臨床試験（AMD3100-3102試験）

・アフェレーシス4日以内でCD34陽性細胞数6×10^{6}cells/kg以上（目標採取数）に到達した患者の割合（副次評価項目）

アフェレーシス4日以内でCD34陽性細胞数6×10^{6}cells/kg以上の採取に到達した患者の割合は、モゾビル/G-CSF製剤併用群75.7%（112/148例）、プラセボ/G-CSF製剤併用群51.3%（79/154例）であった。

推定される治療効果（割合の投与群間差）は24.4%で有意差が認められた（p＜0.001、ベースラインの血小板数で調整したCochran-Mantel-Haenszel検定、名目上のp値）。

・アフェレーシス4日以内でCD34陽性細胞数2×10^{6}cells/kg以上（最小目標採取数）に到達した患者の割合（副次評価項目）

アフェレーシス4日以内でCD34陽性細胞数2×10^{6}cells/kg以上の採取に到達した患者の割合は、モゾビル/G-CSF製剤併用群95.3%（141/148例）、プラセボ/G-CSF製剤併用群88.3%（136/154例）であった。

推定される治療効果（割合の投与群間差）は7.0%で有意差が認められた（p＝0.031、ベースラインの血小板数で調整したCochran-Mantel-Haenszel検定、名目上のp値）。

アフェレーシス4日以内で目標とするCD34陽性細胞数に到達した患者の割合（Primary ITT集団）

	モゾビル/G-CSF製剤併用群（N＝148）	プラセボ/G-CSF製剤併用群（N＝154）	推定される治療効果の差（%）［95%信頼区間］p値[a]
6×10^{6}cells/kg以上に到達した患者数（%）	112例（75.7%）	79例（51.3%）	24.4%[b] ［13.9, 34.9］ <0.001
2×10^{6}cells/kg以上に到達した患者数（%）	141例（95.3%）	136例（88.3%）	7.0%[b] ［0.74, 13.18］ 0.031

a）ベースラインの血小板数で調整したCochran-Mantel-Haenszel検定、名目上のp値
b）群間差

外国人多発性骨髄腫患者における海外第Ⅲ相臨床試験（AMD3100-3102試験）

●目標とするCD34陽性細胞数の採取に要した日数（海外データ）

・CD34陽性細胞数6×10^{6}cells/kg以上の採取に要したアフェレーシスの実施日数（副次評価項目）

CD34陽性細胞数6×10^{6}cells/kg以上の採取に要したアフェレーシスの実施日数（中央値）は、モゾビル/G-CSF製剤併用群1.0日、プラセボ/G-CSF製剤併用群4.0日であった。
治療群及びベースラインの血小板数で調整したCox比例ハザードモデルでは、ハザード比は2.539［95%信頼区間：1.874, 3.441］（p<0.001、log-rank検定、名目上のp値）であった。

CD34陽性細胞数6×10^{6}cells/kg以上の採取に要したアフェレーシスの実施日数（試験薬が投与され、アフェレーシスにより1日分以上のCD34陽性細胞が採取できたITT集団）

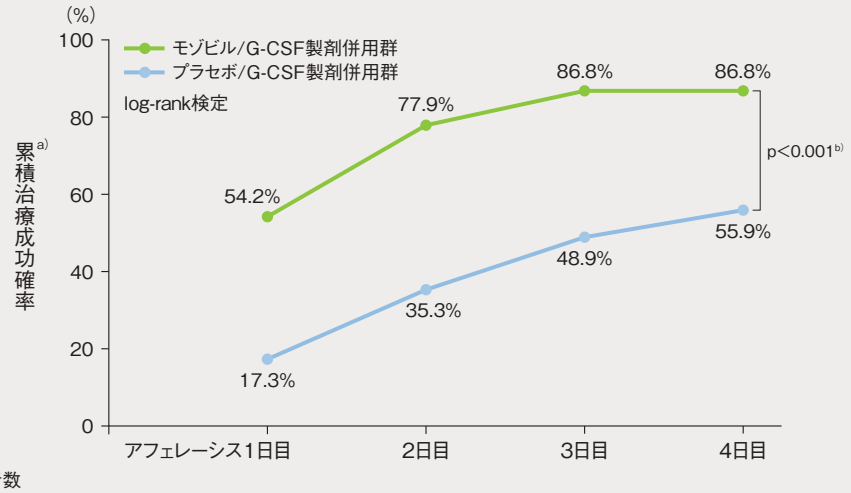
	モゾビル/G-CSF製剤併用群（N=144）	プラセボ/G-CSF製剤併用群（N=150）	ハザード比[b]［95%信頼区間］p値[c]
6×10^{6}cells/kg以上の採取に要したアフェレーシスの日数	1.0日[a]	4.0日[a]	2.539［1.874, 3.441］<0.001

a）Kaplan-Meier推定に基づく中央値
b）治療群及びベースラインの血小板数で調整したCox比例ハザードモデルによって推定されたハザード比
c）log-rank検定、名目上のp値

・CD34陽性細胞数6×10^{6}cells/kg以上に到達した患者の割合（累積治療成功確率）の推移

目標採取数6×10^{6}cells/kg以上に到達した患者の割合（累積治療成功確率）の推移は、以下のとおりであった。

CD34陽性細胞数6×10^{6}cells/kg以上に到達した患者の割合（累積治療成功確率）の推移（試験薬が投与され、アフェレーシスにより1日分以上のCD34陽性細胞が採取できたITT集団）



有リスク患者数				
モゾビル/G-CSF製剤併用群	144	54	15	7
プラセボ/G-CSF製剤併用群	150	124	86	58

a）Kaplan-Meier推定値
b）名目上のp値

外国人多発性骨髄腫患者における海外第Ⅲ相臨床試験（AMD3100-3102試験）

●動員細胞数の増加倍数（海外データ）

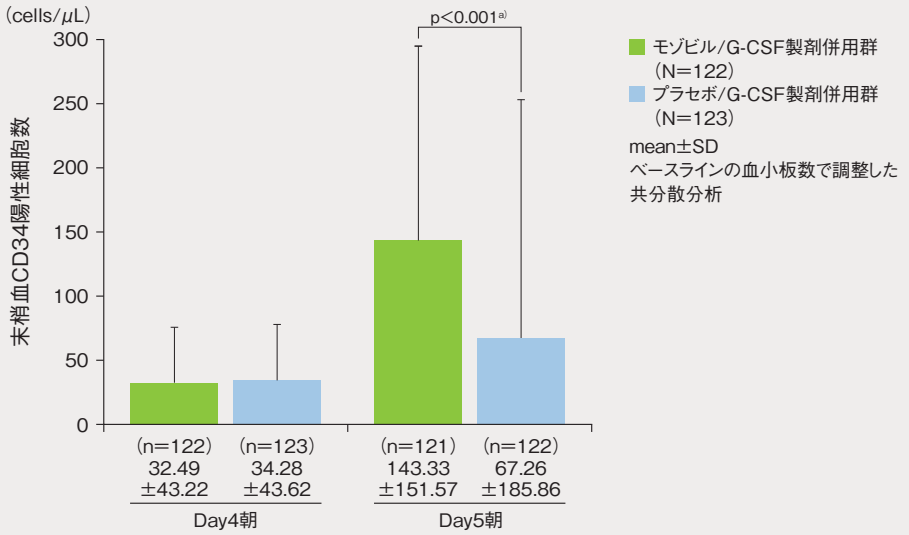
・Day4朝及びDay5朝の末梢血CD34陽性細胞数と増加倍数（探索的評価項目）

モゾビル又はプラセボ初回投与前のDay4朝（G-CSF製剤投与直前）における末梢血CD34陽性細胞数は、モゾビル/G-CSF製剤併用群とプラセボ/G-CSF製剤併用群で同様であった。

Day5朝（モゾビル又はプラセボ初回投与10～11時間後、G-CSF製剤投与直前及び初回アフェレーシス実施前）における末梢血CD34陽性細胞数（平均値）は、モゾビル/G-CSF製剤併用群143.33cells/μL、プラセボ/G-CSF製剤併用群67.26cells/μLと、モゾビル/G-CSF製剤併用群で有意差が認められた（p＜0.001、ベースラインの血小板数で調整した共分散分析、名目上のp値）。

Day4朝からDay5朝までの24時間における増加倍数（中央値）は、モゾビル/G-CSF製剤併用群4.85倍、プラセボ/G-CSF製剤併用群1.70倍であった（p＜0.001、ベースラインの血小板数で調整した共分散分析、名目上のp値）。

Day4朝及びDay5朝の末梢血CD34陽性細胞数と増加倍数
（試験薬が投与され、Day4～Day8のCD34陽性細胞のデータが得られたITT集団）



	モゾビル/G-CSF製剤併用群（N=122）	プラセボ/G-CSF製剤併用群（N=123）	p値a)
Day4朝からDay5朝までの末梢血CD34陽性細胞の増加倍数b)	4.85倍（0.3-70.1）n=120	1.70倍（0.1-81.7）n=121	＜0.001

a）ベースラインの血小板数で調整した共分散分析、名目上のp値
b）中央値（最小値-最大値）

外国人多発性骨髄腫患者における海外第Ⅲ相臨床試験（AMD3100-3102試験）

●本試験における安全性（海外データ）

主要安全性解析対象集団では、試験期間中、モゾビル/G-CSF製剤併用群96.6%、プラセボ/G-CSF製剤併用群96.0%に1件以上の有害事象が認められた。動員及び投与/アフェレーシス期間（Period 1）において、副作用がモゾビル/G-CSF製剤併用群147例中95例（64.6%）、プラセボ/G-CSF製剤併用群151例中67例（44.4%）に発現した。

Period 1における主な副作用（発現率5%以上）は、モゾビル/G-CSF製剤併用群では注射部位紅斑30例（20.4%）、下痢27例（18.4%）、悪心24例（16.3%）、骨痛14例（9.5%）、疲労12例（8.2%）、錯感覚11例（7.5%）、頭痛、嘔吐が各8例（5.4%）、プラセボ/G-CSF製剤併用群では、頭痛13例（8.6%）、骨痛12例（7.9%）、錯感覚、悪心が各11例（7.3%）、下痢8例（5.3%）であった。グレード3以上の副作用はモゾビル/G-CSF製剤併用群2例（1.4%）、プラセボ/G-CSF製剤併用群1例（0.7%）に認められた。

重篤な有害事象は、モゾビル/G-CSF製剤併用群では4例（2.7%）に認められ、不全片麻痺、心房細動、深部静脈血栓症、骨痛が各1例、プラセボ/G-CSF製剤併用群では6例（4.0%）に認められ、悪心2例、エンテロバクター性菌血症、脱水、激越、筋痙直、深部静脈血栓症、嘔吐、骨痛、外傷性気胸が各1例であったが、いずれも試験薬剤との因果関係はないと判断された。

有害事象により投与を中止した患者はモゾビル/G-CSF製剤併用群1例（下痢及び疲労）、プラセボ/G-CSF製剤併用群2例（脾腫1例、悪心、腹痛及び嘔吐1例）であった。これらの中止はすべてPeriod 1に認められ、いずれの患者も少なくとも移植までは試験を継続し、2例はPeriod 1を完了した。

Period 1において、疾患の悪化による死亡がプラセボ/G-CSF製剤併用群の1例に認められた。

外国人多発性骨髄腫患者における海外第Ⅲ相臨床試験（AMD3100-3102試験）

副作用発現状況一覧（安全性解析対象集団）－Period 1

副作用の種類	発現例数（%）			
	モゾビル/G-CSF製剤併用群（N=147）		プラセボ/G-CSF製剤併用群（N=151）	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
全副作用	95（64.6%）	2（1.4%）	67（44.4%）	1（0.7%）
代謝および栄養障害	5（3.4%）	0	6（4.0%）	0
食欲減退	3（2.0%）	0	3（2.0%）	0
高尿酸血症	0	0	2（1.3%）	0
低カリウム血症	1（0.7%）	0	1（0.7%）	0
低マグネシウム血症	1（0.7%）	0	1（0.7%）	0
低カルシウム血症	0	0	1（0.7%）	0
低ナトリウム血症	1（0.7%）	0	0	0
精神障害	6（4.1%）	0	1（0.7%）	0
不眠症	3（2.0%）	0	0	0
不安	1（0.7%）	0	1（0.7%）	0
予期不安	1（0.7%）	0	0	0
易刺激性	1（0.7%）	0	0	0
神経系障害	27（18.4%）	0	27（17.9%）	1（0.7%）
頭痛	8（5.4%）	0	13（8.6%）	1（0.7%）
錯感覚	11（7.5%）	0	11（7.3%）	0
浮動性めまい	5（3.4%）	0	5（3.3%）	0
感覚鈍麻	4（2.7%）	0	2（1.3%）	0
味覚異常	2（1.4%）	0	1（0.7%）	0
振戦	2（1.4%）	0	0	0
下肢静止不能症候群	1（0.7%）	0	0	0
眼障害	0	0	1（0.7%）	0
眼刺激	0	0	1（0.7%）	0
眼そう痒症	0	0	1（0.7%）	0
心臓障害	2（1.4%）	0	6（4.0%）	0
動悸	1（0.7%）	0	2（1.3%）	0
頻脈	1（0.7%）	0	3（2.0%）	0
狭心症	0	0	1（0.7%）	0
血管障害	2（1.4%）	0	3（2.0%）	0
ほてり	2（1.4%）	0	0	0
低血圧	0	0	2（1.3%）	0
末梢冷感	0	0	1（0.7%）	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1（0.7%）	0	2（1.3%）	0
咳嗽	0	0	1（0.7%）	0
呼吸困難	0	0	1（0.7%）	0
副鼻腔うっ血	1（0.7%）	0	0	0
胃腸障害	55（37.4%）	1（0.7%）	27（17.9%）	0
下痢	27（18.4%）	0	8（5.3%）	0
悪心	24（16.3%）	1（0.7%）	11（7.3%）	0
嘔吐	8（5.4%）	1（0.7%）	4（2.6%）	0
口の錯感覚	5（3.4%）	0	6（4.0%）	0
放屁	6（4.1%）	0	2（1.3%）	0

外国人多発性骨髄腫患者における海外第Ⅲ相臨床試験（AMD3100-3102試験）

副作用の種類	発現例数（%）			
	モゾビル/G-CSF製剤併用群（N=147）		プラセボ/G-CSF製剤併用群（N=151）	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
腹痛	3（2.0%）	0	2（1.3%）	0
口内乾燥	2（1.4%）	0	3（2.0%）	0
排便回数増加	4（2.7%）	0	0	0
腹部不快感	2（1.4%）	0	0	0
便秘	2（1.4%）	0	1（0.7%）	0
口の感覚鈍麻	2（1.4%）	0	0	0
腹部膨満	0	0	1（0.7%）	0
上腹部痛	0	0	1（0.7%）	0
腹水	1（0.7%）	0	0	0
消化不良	1（0.7%）	0	0	0
レッチング	1（0.7%）	0	0	0
口内炎	1（0.7%）	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	8（5.4%）	0	2（1.3%）	0
多汗症	2（1.4%）	0	1（0.7%）	0
寝汗	1（0.7%）	0	1（0.7%）	0
そう痒症	1（0.7%）	0	1（0.7%）	0
冷汗	1（0.7%）	0	0	0
斑状出血	1（0.7%）	0	0	0
紅斑	1（0.7%）	0	0	0
発疹	1（0.7%）	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	23（15.6%）	0	24（15.9%）	0
骨痛	14（9.5%）	0	12（7.9%）	0
背部痛	4（2.7%）	0	6（4.0%）	0
四肢痛	2（1.4%）	0	3（2.0%）	0
関節痛	1（0.7%）	0	2（1.3%）	0
筋痙縮	1（0.7%）	0	3（2.0%）	0
筋骨格痛	1（0.7%）	0	0	0
筋骨格系胸痛	0	0	1（0.7%）	0
筋骨格硬直	1（0.7%）	0	0	0
筋肉痛	1（0.7%）	0	0	0
頸部痛	1（0.7%）	0	0	0
腎および尿路障害	1（0.7%）	0	0	0
頻尿	1（0.7%）	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	56（38.1%）	0	20（13.2%）	0
注射部位紅斑	30（20.4%）	0	5（3.3%）	0
疲労	12（8.2%）	0	5（3.3%）	0
注射部位疼痛	4（2.7%）	0	4（2.6%）	0
悪寒	4（2.7%）	0	1（0.7%）	0
注射部位そう痒感	4（2.7%）	0	1（0.7%）	0
疼痛	1（0.7%）	0	3（2.0%）	0
発熱	2（1.4%）	0	2（1.3%）	0
倦怠感	3（2.0%）	0	0	0

外国人多発性骨髄腫患者における海外第Ⅲ相臨床試験（AMD3100-3102試験）

副作用の種類	発現例数（%）			
	モゾビル/G-CSF製剤併用群（N=147）		プラセボ/G-CSF製剤併用群（N=151）	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
胸痛	0	0	2（1.3%）	0
インフルエンザ様疾患	2（1.4%）	0	0	0
注射部位発疹	2（1.4%）	0	0	0
無力症	1（0.7%）	0	0	0
カテーテル留置部位出血	1（0.7%）	0	0	0
カテーテル留置部位疼痛	1（0.7%）	0	0	0
胸部不快感	1（0.7%）	0	0	0
冷感	0	0	1（0.7%）	0
注射部位内出血	0	0	1（0.7%）	0
注射部位出血	0	0	1（0.7%）	0
注射部位硬結	1（0.7%）	0	0	0
注射部位刺激感	1（0.7%）	0	0	0
注射部位知覚異常	1（0.7%）	0	0	0
注射部位反応	1（0.7%）	0	0	0
注射部位腫脹	1（0.7%）	0	0	0
非心臓性胸痛	1（0.7%）	0	0	0
末梢性浮腫	1（0.7%）	0	0	0
臨床検査	4（2.7%）	0	7（4.6%）	0
血中尿酸増加	2（1.4%）	0	3（2.0%）	0
血中アルカリホスファターゼ増加	2（1.4%）	0	2（1.3%）	0
酸素飽和度低下	0	0	2（1.3%）	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1（0.7%）	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	2（1.4%）	1（0.7%）	0	0
処置による高血圧	1（0.7%）	1（0.7%）	0	0
処置による悪心	1（0.7%）	0	0	0

MedDRA/J version 18.0で集計
GradeはNCI CTCAE又はWHO AE grading scaleに準じる

外国人多発性骨髄腫患者における海外第Ⅲ相臨床試験（AMD3100-3102試験）

●参考情報：移植及び移植細胞の生着率への影響（海外データ）

・造血幹細胞移植

移植を受けた患者はモゾビル/G-CSF製剤併用群96%（142/148例）、プラセボ/G-CSF製剤併用群88%（136/154例）であった。

造血幹細胞移植を受けた症例（ITT集団）

	モゾビル/G-CSF製剤併用群（N=148）	プラセボ/G-CSF製剤併用群（N=154）
移植を受けた患者数	142例	136例
アフェレーシス4日以内で最小目標採取数[a)]に到達した患者数	139例	127例
アフェレーシス4日以内で最小目標採取数[a)]に到達しなかった患者数	3例	9例
追加の動員レジメンを受け最小目標採取数[a)]に到達した患者数	0例	5例

a）CD34陽性細胞数2×10^6cells/kg

・多核白血球及び血小板の生着率と生着までの日数（副次評価項目）

多核白血球の生着率は、モゾビル/G-CSF製剤併用群99.3%（141/142例）、プラセボ/G-CSF製剤併用群100%（136/136例）であり、生着までの日数（中央値）は、両群ともに11.0日であった。

血小板の生着率は、モゾビル/G-CSF製剤併用群99.3%（141/142例）、プラセボ/G-CSF製剤併用群99.3%（135/136例）であり、生着までの日数（中央値）は、両群ともに18.0日であった。

多核白血球生着までの日数（試験薬が投与され、移植を受けたITT集団）

	モゾビル/G-CSF製剤併用群（N=142）	プラセボ/G-CSF製剤併用群（N=136）
移植を受けた患者数	142例	136例
多核白血球の生着が認められた患者数	141例	136例
多核白血球の生着率	99.3%	100%
多核白血球生着までの日数	11.0日[a)]	11.0日[a)]

a）Kaplan-Meier推定に基づく中央値

血小板生着までの日数（試験薬が投与され、移植を受けたITT集団）

	モゾビル/G-CSF製剤併用群（N=142）	プラセボ/G-CSF製剤併用群（N=136）
移植を受けた患者数	142例	136例
血小板の生着が認められた患者数	141例	135例
血小板の生着率	99.3%	99.3%
血小板生着までの日数	18.0日[a)]	18.0日[a)]

a）Kaplan-Meier推定に基づく中央値

外国人多発性骨髄腫患者における海外第Ⅲ相臨床試験（AMD3100-3102試験）

・移植細胞の定着が維持された患者の割合（副次評価項目）

移植細胞の定着が維持された患者の割合は、モゾビル/G-CSF製剤併用群では移植後100日で98.6%（140/142例）、6ヵ月で98.5%（133/135例）、12ヵ月で99.2%（127/128例）であった。プラセボ/G-CSF製剤併用群では移植後100日で97.8%（133/136例）、6ヵ月で98.4%（125/127例）、12ヵ月で99.2%（119/120例）であった。

移植細胞の定着が維持された患者の割合（試験薬が投与され、移植を受けたITT集団）

		モゾビル/G-CSF製剤併用群（N=142）	プラセボ/G-CSF製剤併用群（N=136）	p値[d]
移植後100日	評価例数	142例	136例	0.62
	定着が維持された患者数	140例	133例	
	定着が維持された患者の割合	98.6%	97.8%	
	推定される治療効果の差[a] [95%信頼区間]	0.8 [−2.3, 3.9]		
移植後6ヵ月	評価例数	135例[b]	127例[b]	0.95
	定着が維持された患者数	133例	125例	
	定着が維持された患者の割合	98.5%	98.4%	
	推定される治療効果の差[a] [95%信頼区間]	0.1 [−2.9, 3.1]		
移植後12ヵ月	評価例数	128例[c]	120例[c]	0.96
	定着が維持された患者数	127例	119例	
	定着が維持された患者の割合	99.2%	99.2%	
	推定される治療効果の差[a] [95%信頼区間]	0.1 [−2.2, 2.3]		

a）定着が維持された患者割合の群間差
b）移植後6ヵ月における検査室の値を有する患者
c）移植後12ヵ月における検査室の値を有する患者
d）Pearson's X^2検定、名目上のp値

外国人非ホジキンリンパ腫患者における海外第Ⅲ相臨床試験（AMD3100-3101試験）

外国人非ホジキンリンパ腫患者における海外第Ⅲ相臨床試験（AMD3100-3101試験）（海外データ）[5、6]

5）承認時評価資料：海外第Ⅲ相臨床試験（非ホジキンリンパ腫 AMD3100-3101試験）
6）DiPersio JF, et al.：J Clin Oncol. 27（28）：4767-4773（2009）
利益相反：本試験の費用はサノフィ（株）が負担した。

●試験概要

目　　的：外国人非ホジキンリンパ腫患者におけるモゾビル/G-CSF製剤併用時の造血幹細胞の動員及び採取に対する有効性及び安全性の検討

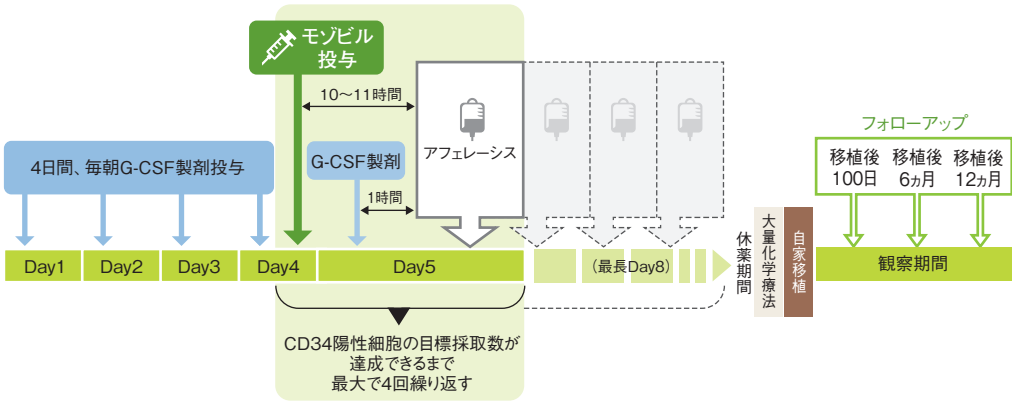
対　　象：自家末梢血幹細胞移植に適格と判断された18～78歳の非ホジキンリンパ腫患者298例

［有効性解析対象集団（Primary ITT※集団）：モゾビル/G-CSF製剤併用群150例、プラセボ/G-CSF製剤併用群148例］　※intent-to-treat（ITT）

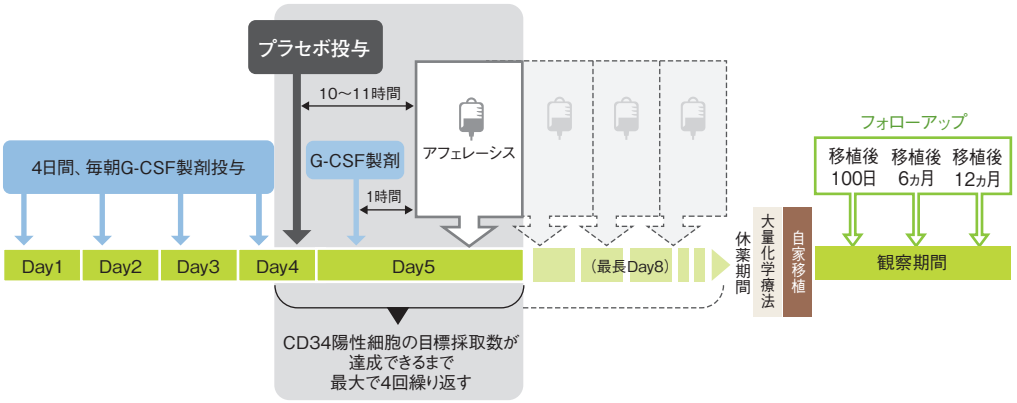
［主要安全性解析対象集団：モゾビル/G-CSF製剤併用群150例、プラセボ/G-CSF製剤併用群145例］

方　　法：多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験

モゾビル/G-CSF製剤併用群



プラセボ/G-CSF製剤併用群



▶無作為化されたすべての患者に、G-CSF製剤（フィルグラスチム）10μg/kgを1日1回（朝）4日間皮下投与した（Day1～4）。

▶Day4の夜に、モゾビル0.24mg/kg又はプラセボ（生理食塩水）を皮下投与した。

外国人非ホジキンリンパ腫患者における海外第Ⅲ相臨床試験（AMD3100-3101試験）

▶Day5の朝に、すべての患者にG-CSF製剤10μg/kgを皮下投与し、モゾビル又はプラセボ投与後約10～11時間かつG-CSF製剤投与後60分以内にアフェレーシスを実施した。

▶以降、夜にモゾビル0.24mg/kg又はプラセボを皮下投与し、翌朝G-CSF製剤投与及びアフェレーシスの実施を、最大4回まで又はCD34陽性細胞数5×10^6cells/kg以上を採取できるまで繰り返した。

最終アフェレーシス実施後に休薬期間を設け、その後、移植前大量化学療法を実施し、採取したCD34陽性細胞の自家移植を行った（最終アフェレーシスから5週間以内）。

評価項目：〈有効性評価項目〉

主要評価項目：

・アフェレーシス4日以内でCD34陽性細胞の目標採取数（5×10^6cells/kg以上）に到達した患者の割合

・欧州医薬品審査庁（EMEA）指定の複合評価項目

アフェレーシス4日以内でCD34陽性細胞の最小目標採取数（2×10^6cells/kg以上）に到達し、かつ多核白血球及び血小板の良好な生着がみられた患者の割合

アフェレーシス4日以内でCD34陽性細胞の目標採取数（5×10^6cells/kg以上）に到達し、かつ多核白血球及び血小板の良好な生着がみられた患者の割合

多核白血球生着：多核白血球数0.5×10^9/L以上が連続3日間又は1.0×10^9/L以上が1日間
血小板生着：直前7日間輸血をせずに血小板数20×10^9/L以上が連続7日間

副次評価項目：

・アフェレーシス4日以内でCD34陽性細胞の最小目標採取数（2×10^6cells/kg以上）に到達した患者の割合

・CD34陽性細胞数5×10^6cells/kg以上の採取に要したアフェレーシスの実施日数

・多核白血球生着及び血小板生着までの日数

・造血幹細胞移植後100日、6ヵ月及び12ヵ月に移植細胞の定着が確認された患者の割合

移植細胞の定着：以下の3項目中2項目以上に合致する正常な血球数の維持
- フォローアップの来院前の少なくとも2週間は、輸血をせずに血小板数が50,000/μL（50×10^9/L）を超えている
- フォローアップの来院前の少なくとも1ヵ月間は、エリスロポエチンの投与又は輸血をせずにヘモグロビン値が10g/dL以上
- フォローアップの来院前の少なくとも1週間は、G-CSF製剤を投与せずに好中球数が1,000/μL（1×10^9/L）を超えている

造血幹細胞の末梢血中への動員として本邦で承認されているフィルグラスチム（遺伝子組換え）の効能又は効果、並びに用法及び用量

効能又は効果	用法及び用量			
造血幹細胞の末梢血中への動員	同種及び自家末梢血幹細胞採取時のフィルグラスチム（遺伝子組換え）単独投与による動員	成人・小児	通常、フィルグラスチム（遺伝子組換え）400μg/m^2を1日1回又は2回に分割し、5日間連日又は末梢血幹細胞採取終了時まで連日皮下投与する。この場合、末梢血幹細胞採取はフィルグラスチム（遺伝子組換え）投与開始後4～6日目に施行する。	ただし、末梢血幹細胞採取終了前に白血球数が50,000/mm^3以上に増加した場合は減量する。減量後、白血球数が75,000/mm^3に達した場合は投与を中止する。
	自家末梢血幹細胞採取時のがん化学療法剤投与終了後のフィルグラスチム（遺伝子組換え）投与による動員	成人・小児	通常、がん化学療法剤投与終了翌日又はがん化学療法により好中球数が最低値を経過後、フィルグラスチム（遺伝子組換え）400μg/m^2を1日1回又は2回に分割し、末梢血幹細胞採取終了時まで連日皮下投与する。	

なお、いずれの場合も状態に応じて適宜減量する。

外国人非ホジキンリンパ腫患者における海外第Ⅲ相臨床試験（AMD3100-3101試験）

探索的評価項目：

・各アフェレーシス実施日［初回アフェレーシス実施日（Day5）の値を主要な推定値とした］における末梢血CD34陽性細胞数の増加倍数

〈安全性評価項目〉

有害事象の発現率、既往歴、身体所見、女性患者の血清妊娠検査、臨床検査値（生化学検査、白血球分画を含む血液学的検査、尿検査及び凝固検査）、バイタルサインパラメータのベースラインからの変化

解析計画：〈有効性評価項目〉

ITT集団及びper-protocol（PP）集団を用いて評価した。PP集団のデータは、患者が実際に受けた治療を反映した解析を行った。

有効性の副次評価項目及び探索的評価項目の一部については、無作為化された患者の部分集団をITT集団とした。

主要有効性評価項目（治療成功）については、各患者のCD34陽性細胞数を、4日間にわたるアフェレーシスで採取した1日量を合計して算出した。投与群間の推定される治療効果の差を求め、95%信頼区間をFarrington-Manningスコア統計量に基づく直接確率法を用いて示した。

目標細胞数に達した患者の割合及び達しなかった患者の割合における投与群間差は、連続修正なしのPearson's χ^2検定又は医療機関で調整したCochran-Mantel-Haenszel検定を用いて解析した。投与群間の推定される治療効果の差を求め、95%信頼区間をFarrington-Manningスコア統計量に基づく直接確率法を用いて示した。

副次評価項目である目標とする動員到達までに要した日数及び多核白血球及び血小板が生着するまでの日数については、log-rank検定統計量を用いて治療効果の検定を行った。また、Kaplan-Meier曲線を投与群ごとに推定した。

探索的評価項目であるDay4朝及びDay5朝の末梢血CD34陽性細胞数の増加倍数については、*t*検定を用いて解析した。

5）承認時評価資料：海外第Ⅲ相臨床試験（非ホジキンリンパ腫 AMD3100-3101試験）
6）DiPersio JF, et al.：J Clin Oncol. 27（28）：4767-4773（2009）
利益相反：本試験の費用はサノフィ（株）が負担した。

外国人非ホジキンリンパ腫患者における海外第Ⅲ相臨床試験（AMD3100-3101試験）

●患者背景

	モゾビル/G-CSF製剤併用群（N=150）	プラセボ/G-CSF製剤併用群（N=148）
平均年齢（歳）[a)]	55.1±10.9	57.5±10.3
男性	100（66.7%）	102（68.9%）
人種		
コーカシア人	136（90.7%）	140（94.6%）
アフリカ系アメリカ人	6（4.0%）	1（0.7%）
アジア人	2（1.3%）	2（1.4%）
ヒスパニック/ラテン系	5（3.3%）	4（2.7%）
その他	1（0.7%）	1（0.7%）
初回診断から無作為化までの期間（ヵ月）[a), b)]	24.22±27.13	24.27±28.26
初回診断時の病期		
Ⅰ	15（10.0%）	10（6.8%）
Ⅱ	15（10.0%）	32（21.6%）
Ⅲ	29（19.3%）	44（29.7%）
Ⅳ	86（57.3%）	61（41.2%）
不明	5（3.3%）	1（0.7%）
登録時の寛解状況		
初回完全寛解	51（34.0%）	44（29.7%）
初回部分寛解	26（17.3%）	19（12.8%）
第二完全寛解	30（20.0%）	29（19.6%）
第二部分寛解	43（28.7%）	54（36.5%）
不明	0	2（1.4%）
化学療法治療歴		
あり	145（96.7%）	140（94.6%）
不明	5（3.3%）	8（5.4%）
放射線療法歴		
あり	25（16.7%）	29（19.6%）
なし	125（83.3%）	118（79.7%）
不明	0	1（0.7%）

例数（%）

a）mean±SD
b）モゾビル/G-CSF製剤併用群148例、プラセボ/G-CSF製剤併用群146例

外国人非ホジキンリンパ腫患者における海外第Ⅲ相臨床試験（AMD3100-3101試験）

●目標とするCD34陽性細胞数に到達した患者の割合（海外データ）

・アフェレーシス4日以内でCD34陽性細胞数5×10^{6}cells/kg以上（目標採取数）に到達した患者の割合（主要評価項目）

アフェレーシス4日以内でCD34陽性細胞数5×10^{6}cells/kg以上の採取に到達した患者の割合は、モゾビル/G-CSF製剤併用群59.3%（89/150例）、プラセボ/G-CSF製剤併用群19.6%（29/148例）であった。

推定される治療効果（割合の投与群間差）は39.7%で有意差が認められた（p＜0.001、Pearson's χ^2検定、名目上のp値）。

・アフェレーシス4日以内でCD34陽性細胞数2×10^{6}cells/kg以上（最小目標採取数）に到達した患者の割合（副次評価項目）

アフェレーシス4日以内でCD34陽性細胞数2×10^{6}cells/kg以上の採取に到達した患者の割合は、モゾビル/G-CSF製剤併用群86.7%（130/150例）、プラセボ/G-CSF製剤併用群47.3%（70/148例）であった。

推定される治療効果（割合の投与群間差）は39.4%で有意差が認められた（p＜0.001、Pearson's χ^2検定、名目上のp値）。

アフェレーシス4日以内で目標とするCD34陽性細胞数に到達した患者の割合（Primary ITT集団）

	モゾビル/G-CSF製剤併用群（N=150）	プラセボ/G-CSF製剤併用群（N=148）	推定される治療効果の差（%）[95%信頼区間] p値[a)]
5×10^{6}cells/kg以上に到達した患者数（%）	89例（59.3%）	29例（19.6%）	39.7%[b)] [29.6, 49.9] <0.001
2×10^{6}cells/kg以上に到達した患者数（%）	130例（86.7%）	70例（47.3%）	39.4%[b)] [29.7, 49.1] <0.001

a）Pearson's χ^2検定、名目上のp値
b）群間差

外国人非ホジキンリンパ腫患者における海外第Ⅲ相臨床試験（AMD3100-3101試験）

・アフェレーシス4日以内でCD34陽性細胞数2×10^{6}cells/kg以上（最小目標採取数）に到達し、かつ多核白血球及び血小板の良好な生着がみられた患者の割合
（主要評価項目；EMEA指定の複合評価項目）

アフェレーシス4日以内でCD34陽性細胞数2×10^{6}cells/kg以上の採取に到達し、かつ多核白血球及び血小板の良好な生着がみられた患者の割合は、モゾビル/G-CSF製剤併用群84.0%（126/150例）、プラセボ/G-CSF製剤併用群43.2%（64/148例）であった。

・アフェレーシス4日以内でCD34陽性細胞数5×10^{6}cells/kg以上（目標採取数）に到達し、かつ多核白血球及び血小板の良好な生着がみられた患者の割合
（主要評価項目；EMEA指定の複合評価項目）

アフェレーシス4日以内でCD34陽性細胞数5×10^{6}cells/kg以上の採取に到達し、かつ多核白血球及び血小板の良好な生着がみられた患者の割合は、モゾビル/G-CSF製剤併用群57.3%（86/150例）、プラセボ/G-CSF製剤併用群18.9%（28/148例）であった。

アフェレーシス4日以内で目標とするCD34陽性細胞数に到達し、かつ多核白血球及び血小板の良好な生着がみられた患者の割合（Primary ITT集団）

	モゾビル/G-CSF製剤併用群（N=150）	プラセボ/G-CSF製剤併用群（N=148）	推定される治療効果の差（%）[95%信頼区間] p値[a)]
2×10^{6}cells/kg以上に到達し、かつ多核白血球及び血小板の良好な生着がみられた患者数（%）	126例（84.0%）	64例（43.2%）	40.8%[b)] [30.9, 50.7] <0.001
5×10^{6}cells/kg以上に到達し、かつ多核白血球及び血小板の良好な生着がみられた患者数（%）	86例（57.3%）	28例（18.9%）	38.4%[b)] [28.3, 48.5] <0.001

a）Pearson's χ^2検定、名目上のp値
b）群間差

外国人非ホジキンリンパ腫患者における海外第Ⅲ相臨床試験（AMD3100-3101試験）

●目標とするCD34陽性細胞数の採取に要した日数（海外データ）

・CD34陽性細胞数5×10^{6}cells/kg以上の採取に要したアフェレーシスの実施日数（副次評価項目）

CD34陽性細胞数5×10^{6}cells/kg以上の採取に要したアフェレーシスの実施日数（中央値）は、モゾビル/G-CSF製剤併用群3.0日であった。一方、プラセボ/G-CSF製剤併用群では半数以上の患者においてアフェレーシス4日以内で目標とする細胞数に到達しなかったため、日数の算出ができなかった。

治療群で調整したCox比例ハザードモデルでは、ハザード比3.643［95%信頼区間：2.394, 5.545］（p＜0.001、log-rank検定、名目上のp値）であった。

CD34陽性細胞数5×10^{6}cells/kg以上の採取に要したアフェレーシスの実施日数（試験薬が投与され、アフェレーシスにより1日分以上のCD34陽性細胞が採取できたITT集団）

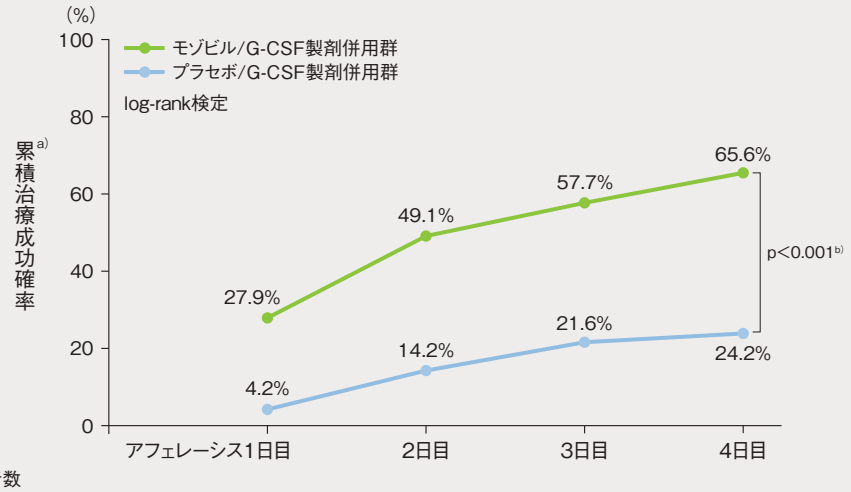
	モゾビル/G-CSF製剤併用群（N=147）	プラセボ/G-CSF製剤併用群（N=142）	ハザード比[c]［95%信頼区間］p値[d]
5×10^{6}cells/kg以上の採取に要したアフェレーシスの日数	3.0日[a]	NC[b]	3.643［2.394, 5.545］＜0.001

a）Kaplan-Meier推定に基づく中央値
b）算出不能
c）治療群で調整したCox比例ハザードモデルによって推定されたハザード比
d）log-rank検定、名目上のp値

・CD34陽性細胞数5×10^{6}cells/kg以上に到達した患者の割合（累積治療成功確率）の推移

目標採取数5×10^{6}cells/kg以上に到達した患者の割合（累積治療成功確率）の推移は、以下のとおりであった。

CD34陽性細胞数5×10^{6}cells/kg以上に到達した患者の割合（累積治療成功確率）の推移（試験薬が投与され、アフェレーシスにより1日分以上のCD34陽性細胞が採取できたITT集団）



有リスク患者数				
モゾビル/G-CSF製剤併用群	147	102	59	43
プラセボ/G-CSF製剤併用群	142	134	81	62

a）Kaplan-Meier推定値
b）名目上のp値

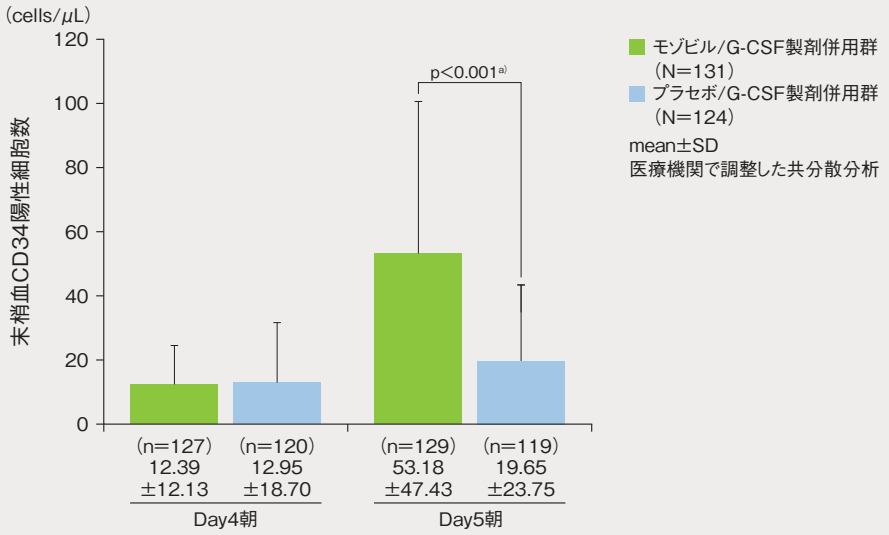
外国人非ホジキンリンパ腫患者における海外第Ⅲ相臨床試験（AMD3100-3101試験）

●動員細胞数の増加倍数（海外データ）

・Day4朝及びDay5朝の末梢血CD34陽性細胞数と増加倍数（探索的評価項目）

モゾビル又はプラセボ初回投与前のDay4朝（G-CSF製剤投与直前）における末梢血CD34陽性細胞数は、モゾビル/G-CSF製剤併用群とプラセボ/G-CSF製剤併用群で同様であった。Day5朝（モゾビル又はプラセボ初回投与10～11時間後、G-CSF製剤投与直前及び初回アフェレーシス実施前）における末梢血CD34陽性細胞数（平均値）は、モゾビル/G-CSF製剤併用群53.18cells/μL、プラセボ/G-CSF製剤併用群19.65cells/μLと、モゾビル/G-CSF製剤併用群で有意差が認められた（p<0.001、医療機関で調整した共分散分析、名目上のp値）。Day4朝からDay5朝までの24時間における増加倍数（中央値）は、モゾビル/G-CSF製剤併用群5.00倍、プラセボ/G-CSF製剤併用群1.40倍であった（p<0.001、医療機関で調整した共分散分析、名目上のp値）。

Day4朝及びDay5朝の末梢血CD34陽性細胞と増加倍数
（試験薬が投与され、Day4～Day8のCD34陽性細胞のデータが得られたITT集団）



	モゾビル/G-CSF製剤併用群（N=131）	プラセボ/G-CSF製剤併用群（N=124）	p値[a)]
Day4朝からDay5朝までの末梢血CD34陽性細胞の増加倍数[b)]	5.00倍（0.6-49.8）n=125	1.40倍（0.2-13.0）n=117	<0.001

a）医療機関で調整した共分散分析、名目上のp値
b）中央値（最小値-最大値）

外国人非ホジキンリンパ腫患者における海外第Ⅲ相臨床試験（AMD3100-3101試験）

●本試験における安全性（海外データ）

主要安全性解析対象集団では、試験期間中、モゾビル/G-CSF製剤併用群99%、プラセボ/G-CSF製剤併用群97%に1件以上の有害事象が認められた。動員及び投与/アフェレーシス期間（Period 1）において、副作用がモゾビル/G-CSF製剤併用群150例中98例（65.3%）、プラセボ/G-CSF製剤併用群145例中60例（41.4%）に発現した。

Period 1における主な副作用（発現率5%以上）は、モゾビル/G-CSF製剤併用群では下痢56例（37.3%）、注射部位紅斑44例（29.3%）、悪心26例（17.3%）、頭痛16例（10.7%）、骨痛14例（9.3%）、注射部位そう痒感12例（8.0%）、錯感覚10例（6.7%）、腹痛9例（6.0%）、放屁8例（5.3%）、プラセボ/G-CSF製剤併用群では骨痛10例（6.9%）、頭痛、下痢、注射部位紅斑が各9例（6.2%）、悪心8例（5.5%）であった。グレード3以上の副作用はモゾビル/G-CSF製剤併用群2例（1.3%）、プラセボ/G-CSF製剤併用群3例（2.1%）に認められた。

重篤な副作用はモゾビル/G-CSF製剤併用群では2例（1.3%）に認められ、血小板減少症1例、浮動性めまい及び低血圧1例であった。また、プラセボ/G-CSF製剤併用群では非心臓性胸痛1例（0.7%）が認められた。

有害事象により投与を中止した患者は、モゾビル/G-CSF製剤併用群3例（腹痛、下痢、悪心、眼部腫脹及び錯感覚1例、中心静脈カテーテル感染1例、痙攣1例）、プラセボ/G-CSF製剤併用群3例（心房細動1例、非心臓性胸痛1例、骨痛、発熱、悪寒、悪心及び嘔吐1例）であった。G-CSF製剤による動員中に発現した痙攣発作を除き、他の事象はPeriod 1に認められた。痙攣発作を発現した患者以外は、少なくとも移植までは試験を継続し、3例は試験を完了した。

Period 1において、疾患の進行による死亡が3例（いずれもプラセボ/G-CSF製剤併用群）に認められた。

副作用発現状況一覧（安全性解析対象集団）－Period 1

副作用の種類	発現例数（%）			
	モゾビル/G-CSF製剤併用群（N=150）		プラセボ/G-CSF製剤併用群（N=145）	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
全副作用	98（65.3%）	2（1.3%）	60（41.4%）	3（2.1%）
血液およびリンパ系障害	2（1.3%）	1（0.7%）	0	0
血小板減少症	2（1.3%）	1（0.7%）	0	0
代謝および栄養障害	9（6.0%）	0	4（2.8%）	1（0.7%）
低カリウム血症	6（4.0%）	0	1（0.7%）	0
低マグネシウム血症	5（3.3%）	0	0	0
高尿酸血症	2（1.3%）	0	3（2.1%）	1（0.7%）
低カルシウム血症	1（0.7%）	0	0	0
低リン酸血症	1（0.7%）	0	0	0
精神障害	2（1.3%）	0	0	0
不安	1（0.7%）	0	0	0
悪夢	1（0.7%）	0	0	0
神経系障害	30（20.0%）	0	14（9.7%）	0
頭痛	16（10.7%）	0	9（6.2%）	0
錯感覚	10（6.7%）	0	4（2.8%）	0
浮動性めまい	5（3.3%）	0	1（0.7%）	0

外国人非ホジキンリンパ腫患者における海外第Ⅲ相臨床試験（AMD3100-3101試験）

副作用の種類	発現例数（%）			
	モゾビル/G-CSF製剤併用群（N=150）		プラセボ/G-CSF製剤併用群（N=145）	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
感覚鈍麻	2（1.3%）	0	3（2.1%）	0
脳うっ血	1（0.7%）	0	0	0
振戦	1（0.7%）	0	1（0.7%）	0
眼障害	1（0.7%）	0	0	0
眼部腫脹	1（0.7%）	0	0	0
耳および迷路障害	1（0.7%）	0	0	0
回転性めまい	1（0.7%）	0	0	0
心臓障害	3（2.0%）	0	4（2.8%）	0
期外収縮	1（0.7%）	0	0	0
動悸	1（0.7%）	0	2（1.4%）	0
頻脈	1（0.7%）	0	0	0
不整脈	0	0	1（0.7%）	0
心房細動	0	0	1（0.7%）	0
血管障害	3（2.0%）	0	3（2.1%）	0
潮紅	2（1.3%）	0	0	0
低血圧	2（1.3%）	0	1（0.7%）	0
高血圧	0	0	2（1.4%）	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1（0.7%）	0	0	0
呼吸困難	1（0.7%）	0	0	0
胃腸障害	72（48.0%）	1（0.7%）	22（15.2%）	0
下痢	56（37.3%）	1（0.7%）	9（6.2%）	0
悪心	26（17.3%）	0	8（5.5%）	0
腹痛	9（6.0%）	0	2（1.4%）	0
放屁	8（5.3%）	0	5（3.4%）	0
腹部膨満	6（4.0%）	0	3（2.1%）	0
腹部不快感	3（2.0%）	0	1（0.7%）	0
上腹部痛	3（2.0%）	0	0	0
口内乾燥	3（2.0%）	0	2（1.4%）	0
排便回数増加	3（2.0%）	0	5（3.4%）	0
口の錯感覚	3（2.0%）	0	2（1.4%）	0
嘔吐	3（2.0%）	0	2（1.4%）	0
消化不良	2（1.3%）	0	0	0
口の感覚鈍麻	1（0.7%）	0	0	0
肛門直腸不快感	1（0.7%）	0	0	0
便秘	1（0.7%）	0	1（0.7%）	0
おくび	1（0.7%）	0	0	0
軟便	1（0.7%）	0	0	0
レッチング	1（0.7%）	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	13（8.7%）	0	6（4.1%）	0
多汗症	5（3.3%）	0	1（0.7%）	0
発疹	4（2.7%）	0	1（0.7%）	0
紅斑	3（2.0%）	0	0	0
蕁麻疹	2（1.3%）	0	0	0
寝汗	1（0.7%）	0	1（0.7%）	0

外国人非ホジキンリンパ腫患者における海外第Ⅲ相臨床試験（AMD3100-3101試験）

副作用の種類	発現例数（%）			
	モゾビル/G-CSF製剤併用群（N=150）		プラセボ/G-CSF製剤併用群（N=145）	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
そう痒症	1（0.7%）	0	1（0.7%）	0
全身性皮疹	0	0	1（0.7%）	0
そう痒性皮疹	0	0	1（0.7%）	0
筋骨格系および結合組織障害	24（16.0%）	0	16（11.0%）	0
背部痛	6（4.0%）	0	3（2.1%）	0
骨痛	14（9.3%）	0	10（6.9%）	0
関節痛	3（2.0%）	0	4（2.8%）	0
筋骨格痛	2（1.3%）	0	0	0
筋痙縮	1（0.7%）	0	0	0
筋力低下	1（0.7%）	0	0	0
筋骨格硬直	1（0.7%）	0	0	0
筋肉痛	1（0.7%）	0	2（1.4%）	0
頚部痛	1（0.7%）	0	1（0.7%）	0
四肢痛	1（0.7%）	0	1（0.7%）	0
脊椎痛	1（0.7%）	0	0	0
顎痛	0	0	1（0.7%）	0
腎および尿路障害	0	0	1（0.7%）	0
血尿	0	0	1（0.7%）	0
一般・全身障害および投与部位の状態	62（41.3%）	0	26（17.9%）	0
注射部位紅斑	44（29.3%）	0	9（6.2%）	0
注射部位そう痒感	12（8.0%）	0	0	0
疲労	7（4.7%）	0	2（1.4%）	0
疼痛	6（4.0%）	0	4（2.8%）	0
注射部位疼痛	5（3.3%）	0	2（1.4%）	0
発熱	4（2.7%）	0	2（1.4%）	0
注射部位蕁麻疹	4（2.7%）	0	0	0
注射部位反応	3（2.0%）	0	2（1.4%）	0
注射部位腫脹	2（1.3%）	0	0	0
非心臓性胸痛	2（1.3%）	0	4（2.8%）	0
カテーテル留置部位そう痒感	1（0.7%）	0	0	0
カテーテル留置部位発疹	1（0.7%）	0	0	0
悪寒	1（0.7%）	0	2（1.4%）	0
不快感	1（0.7%）	0	0	0
異常感	1（0.7%）	0	0	0
注射部位不快感	1（0.7%）	0	0	0
注射部位出血	1（0.7%）	0	1（0.7%）	0
注射部位刺激感	1（0.7%）	0	0	0
注射部位発疹	1（0.7%）	0	0	0
倦怠感	1（0.7%）	0	0	0
末梢性浮腫	1（0.7%）	0	0	0
胸部不快感	0	0	2（1.4%）	0
胸痛	0	0	1（0.7%）	0
注射直後反応	0	0	1（0.7%）	0

外国人非ホジキンリンパ腫患者における海外第Ⅲ相臨床試験（AMD3100-3101試験）

副作用の種類	発現例数（%）			
	モゾビル/G-CSF製剤併用群（N=150）		プラセボ/G-CSF製剤併用群（N=145）	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
注射部位内出血	0	0	2（1.4%）	0
臨床検査	2（1.3%）	0	10（6.9%）	2（1.4%）
血中アルカリホスファターゼ増加	2（1.3%）	0	3（2.1%）	0
血小板数減少	0	0	1（0.7%）	0
血中尿酸増加	0	0	4（2.8%）	1（0.7%）
体温上昇	0	0	1（0.7%）	0
肝酵素上昇	0	0	1（0.7%）	1（0.7%）

MedDRA/J version 18.1で集計
GradeはNCI CTCAE又はWHO AE grading scaleに準じる

●参考情報：移植及び移植細胞の生着率への影響（海外データ）

・造血幹細胞移植

移植を受けた患者はモゾビル/G-CSF製剤併用群90%（135/150例）、プラセボ/G-CSF製剤併用群55%（82/148例）であった。

造血幹細胞移植を受けた症例（ITT集団）

	モゾビル/G-CSF製剤併用群（N=150）	プラセボ/G-CSF製剤併用群（N=148）
移植を受けた患者数	135例	82例
アフェレーシス4日以内で最小目標採取数[a)]に到達した患者数	129例	65例
アフェレーシス4日以内で最小目標採取数[a)]に到達しなかった患者数	6例	16例
追加の動員レジメンを受け最小目標採取数[a)]に到達した患者数	2例	8例

a）CD34陽性細胞数2×10^{6}cells/kg

・多核白血球及び血小板の生着率と生着までの日数（副次評価項目）

多核白血球の生着率は、モゾビル/G-CSF製剤併用群100%（135/135例）、プラセボ/G-CSF製剤併用群100%（82/82例）であり、生着までの日数（中央値）は、両群ともに10.0日であった。

血小板の生着率は、モゾビル/G-CSF製剤併用群97.8%（132/135例）、プラセボ/G-CSF製剤併用群98.8%（81/82例）であり、生着までの日数（中央値）は、両群ともに20.0日であった。

多核白血球生着までの日数（試験薬が投与され、移植を受けたITT集団）

	モゾビル/G-CSF製剤併用群（N=135）	プラセボ/G-CSF製剤併用群（N=82）
移植を受けた患者数	135例	82例
多核白血球の生着が認められた患者数	135例	82例
多核白血球の生着率	100%	100%
多核白血球生着までの日数	10.0日[a)]	10.0日[a)]

a）Kaplan-Meier推定に基づく中央値

外国人非ホジキンリンパ腫患者における海外第Ⅲ相臨床試験（AMD3100-3101試験）

血小板生着までの日数（試験薬が投与され、移植を受けたITT集団）

	モゾビル/G-CSF製剤併用群（N=135）	プラセボ/G-CSF製剤併用群（N=82）
移植を受けた患者数	135例	82例
血小板の生着が認められた患者数	132例	81例
血小板の生着率	97.8%	98.8%
血小板生着までの日数	20.0日[a)]	20.0日[a)]

a）Kaplan-Meier推定に基づく中央値

・移植細胞の定着が維持された患者の割合（副次評価項目）

移植細胞の定着が維持された患者の割合は、モゾビル/G-CSF製剤併用群では移植後100日で94.8%（128/135例）、6ヵ月で97.6%（120/123例）、12ヵ月で98.2%（110/112例）であった。プラセボ/G-CSF製剤併用群では移植後100日で95.1%（78/82例）、6ヵ月で98.7%（77/78例）、12ヵ月で100%（65/65例）であった。

移植細胞の定着が維持された患者の割合（試験薬が投与され、移植を受けたITT集団）

		モゾビル/G-CSF製剤併用群（N=135[a)]）	プラセボ/G-CSF製剤併用群（N=82[a)]）	p値[e)]
移植後100日	評価例数	135例	82例	0.92
	定着が維持された患者数	128例	78例	
	定着が維持された患者の割合	94.8%	95.1%	
	推定される治療効果の差[b)]［95%信頼区間］	−0.3［−6.3, 5.7］		
移植後6ヵ月	評価例数	123例[c)]	78例[c)]	0.57
	定着が維持された患者数	120例	77例	
	定着が維持された患者の割合	97.6%	98.7%	
	推定される治療効果の差[b)]［95%信頼区間］	−1.2［−4.9, 2.5］		
移植後12ヵ月	評価例数	112例[d)]	65例[d)]	0.28
	定着が維持された患者数	110例	65例	
	定着が維持された患者の割合	98.2%	100%	
	推定される治療効果の差[b)]［95%信頼区間］	−1.8［−4.2, 0.7］		

a）移植を受け、レスキュー療法が施行されなかった患者
b）定着が維持された患者割合の群間差
c）移植後6ヵ月における検査室の値を有する患者
d）移植後12ヵ月における検査室の値を有する患者
e）Pearson's χ^2検定、名目上のp値

副作用

副作用

〈多発性骨髄腫に対する自家末梢血幹細胞移植〉

(1)国内臨床試験

多発性骨髄腫患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験で、モゾビルとG-CSF製剤を併用投与した7例中6例(85.7%)に副作用が認められた。副作用は背部痛5例(71.4%)、頭痛及び下痢各2例(28.6%)、動悸、腹部不快感、腹痛、関節痛、筋骨格痛及び四肢痛各1例(14.3%)であった。(承認時)

(2)海外臨床試験

多発性骨髄腫患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験で、モゾビルとG-CSF製剤を併用投与した147例中95例(64.6%)に副作用が認められた。主な副作用は、注射部位紅斑30例(20.4%)、下痢27例(18.4%)、悪心24例(16.3%)、骨痛14例(9.5%)、疲労12例(8.2%)、錯感覚11例(7.5%)等であった。(承認時)

〈非ホジキンリンパ腫に対する自家末梢血幹細胞移植〉

(1)国内臨床試験

非ホジキンリンパ腫患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験で、モゾビルとG-CSF製剤を併用投与した16例中12例(75.0%)に副作用が認められた。副作用は、背部痛9例(56.3%)、下痢及び悪心各3例(18.8%)、頭痛及び関節痛各2例(12.5%)、高尿酸血症、潮紅、ほてり、口の感覚鈍麻、門脈ガス血症、注射部位そう痒感、疲労、発熱、血中乳酸脱水素酵素増加及び血小板数減少各1例(6.3%)であった。(承認時)

(2)海外臨床試験

非ホジキンリンパ腫患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験で、モゾビルとG-CSF製剤を併用投与した150例中98例(65.3%)に副作用が認められた。主な副作用は、下痢56例(37.3%)、注射部位紅斑44例(29.3%)、悪心26例(17.3%)、頭痛16例(10.7%)、骨痛14例(9.3%)、注射部位そう痒感12例(8.0%)、錯感覚10例(6.7%)等であった。(承認時)

吸　収

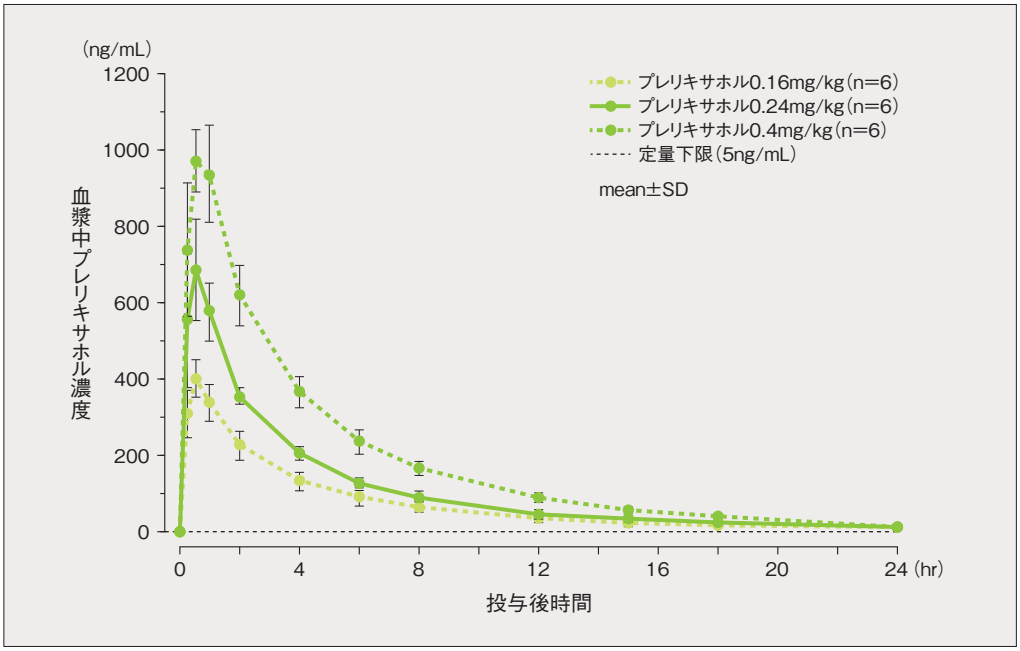
吸収

●健康成人における血漿中濃度[7)]

日本人健康成人にプレリキサホル0.16、0.24及び0.4mg/kg[注)]を単回皮下投与した結果、曝露量（C_{max}及び$AUC_{0\text{-}24hr}$）は0.16～0.4mg/kgでほぼ用量に比例して増加し、曝露量パラメータの総変動は小さかった（変動係数＜20%）。

注）本剤の承認された通常1回用量は0.24mg/kgです（**6. 用法及び用量**の項参照）。

健康成人におけるプレリキサホルの血漿中濃度推移（単回皮下投与）



健康成人におけるプレリキサホル単回皮下投与時の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	用量（mg/kg）		
	0.16（N=6）	0.24（N=6）	0.4（N=6）
C_{max}（ng/mL）	401±46.9（399）[11.7]	685±132（675）[19.3]	1020±92.1（1020）[9.0]
T_{max}[a)]（hr）	0.50（0.50-0.50）	0.50（0.50-0.50）	0.50（0.25-1.00）
$AUC_{0\text{-}24hr}$（ng･hr/mL）	1740±276（1730）[15.8]	2690±319（2670）[11.9]	4600±413（4580）[9.0]
$t_{1/2z}$（hr）	5.56±1.30（5.44）[23.4]	5.94±0.777（5.90）[13.1]	5.49±0.522（5.47）[9.5]

mean±SD（geometric mean）［変動係数%］
a）中央値（最小値-最大値）
C_{max}：最高血漿中濃度
T_{max}：最高血漿中濃度到達時間
$AUC_{0\text{-}24hr}$：時間0から投与後24時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$t_{1/2z}$：終末相消失半減期

【対象】20～55歳の日本人健康成人男女24例［薬物動態評価対象18例］

【方法】単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、逐次用量漸増単回投与試験。プレリキサホル0.16、0.24、0.4mg/kg又はプラセボを単回皮下投与した。血液検体を投与前、投与後0.25、0.5、1、2、4、6、8、12、15、18及び24時間に採取し、バリデートされた液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法により血漿中プレリキサホル濃度を測定した。なお、定量下限（LOQ）は5ng/mLであった。ノンコンパートメント法を用いて薬物動態パラメータを算出した。

7）社内資料：日本人健康成人における薬物動態（MOZ24211/POP12425試験）

吸　収

●外国人患者における血漿中濃度(外国人データ)[8)]

動員不良の外国人患者(多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫)にプレリキサホル0.24mg/kg/日を7日間[注)]反復投与した結果、Day1～Day7の平均C_{max}は793～894ng/mL、平均$AUC_{0\text{-}last}$は4377～5496ng･hr/mLであり、Day1の$AUC_{0\text{-}last}$に対するDay2～Day7の$AUC_{0\text{-}last}$の比は0.956～1.20であった。反復投与によるプレリキサホルの有意な蓄積は認められなかった。

また、Day2～Day7のトラフ値の解析結果からプレリキサホルの薬物動態は4日間の反復投与により定常状態に達することが示唆された。

注)本剤の投与期間は4日間までを目安とすること(**7. 用法及び用量に関連する注意**の項参照)。

外国人患者(多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫)における
プレリキサホル反復皮下投与時の薬物動態パラメータ

	Day1	Day2	Day3	Day4	Day5	Day6	Day7
N	19	19	15	15	5	3	2
$AUC_{0\text{-}10hr}$ (ng･hr/mL)	4581[b)] (37.8)	4935 (33.2)	5265 (27.3)	5442[c)] (22.7)	4283 (38.6)	4891 (18.1)	4838 (3152, 6524)[d)]
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng･hr/mL)	4578 (37.5)	5047 (33.8)	5422 (27.7)	5496 (24.4)	4377 (38.5)	5035 (19.0)	4976 (3191, 6761)[d)]
C_{max} (ng/mL)	796 (38.3)	842 (34.3)	882 (29.6)	894 (25.4)	823 (19.3)	793 (14.7)	793 (536, 1050)[d)]
T_{max}[a)] (hr)	0.500 (0.0500-0.750)	0.500 (0.00-0.667)	0.500 (0.433-1.00)	0.500 (0.417-0.600)	0.500 (0.467-0.583)	0.500 (0.500-0.533)	0.458 (0.433-0.483)

平均値(変動係数%)
a)中央値(最小値-最大値)
b)n=17
c)n=14
d)2例のデータ
$AUC_{0\text{-}10hr}$：時間0から投与後10時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}last}$：時間0から定量可能な最終時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積
C_{max}：最高血漿中濃度
T_{max}：最高血漿中濃度到達時間

【対象】G-CSF製剤、化学療法とG-CSF製剤又はサイトカインなどの他の従来の療法、化学療法とサイトカイン又は骨髄採取による動員レジメンにおいて、過去に採取又は採取施行に失敗した18～78歳の外国人多発性骨髄腫患者2例、非ホジキンリンパ腫患者13例及びホジキンリンパ腫患者4例(計19例)

【方法】多施設共同、プロスペクティブ、非盲検、第Ⅱ相観察試験。プレリキサホル0.24mg/kgを1日1回7日間反復投与した。定量限界未満(BLQ)として報告された血漿中プレリキサホル濃度は0とした。ノンコンパートメント法を用いて薬物動態パラメータを算出した。

8)社内資料：外国人患者における蓄積性(AMD3100-2112試験)

4. 効能又は効果
自家末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員促進
6. 用法及び用量
G-CSF製剤との併用において、通常、成人にはプレリキサホルとして0.24mg/kgを1日1回、末梢血幹細胞採取終了時まで連日皮下投与する。
7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)
7.2 本剤の投与期間は4日間までを目安とすること。

分　布

分布

●ヒト血漿タンパク結合率(*in vitro*)[9)]

プレリキサホル(1～10μg/mL)のヒト血漿タンパク結合率は37.0～58.0%であった。

9)社内資料:血漿タンパク結合に関する検討

●健康成人における分布容積[7)]

日本人健康成人においてプレリキサホル0.16、0.24及び0.4mg/kg[注)]を単回皮下投与したときの平均分布容積(Vz/F)は、38.0～40.3Lであった。

注)本剤の承認された通常1回用量は0.24mg/kgです(**6. 用法及び用量**の項参照)。

7)社内資料:日本人健康成人における薬物動態(MOZ24211/POP12425試験)

代　謝

代謝(*in vitro*)[10)]

ヒト肝ミクロソーム又はヒト肝細胞を用いた試験において、プレリキサホルの代謝は認められなかった。

10)社内資料:代謝に関する検討(*in vitro*)

排　泄

排泄[11)]

●健康成人における尿中排泄率(外国人データ)

本剤は主に尿中に排泄される。

腎機能が正常な健康成人にプレリキサホル0.24mg/kgを単回皮下投与したとき、投与24時間後までに投与量の約70%が未変化体として尿中に排泄された。

11)社内資料:外国人腎機能障害患者における薬物動態(AMD3100-1101試験)

4. 効能又は効果
自家末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員促進
6. 用法及び用量
G-CSF製剤との併用において、通常、成人にはプレリキサホルとして0.24mg/kgを1日1回、末梢血幹細胞採取終了時まで連日皮下投与する。

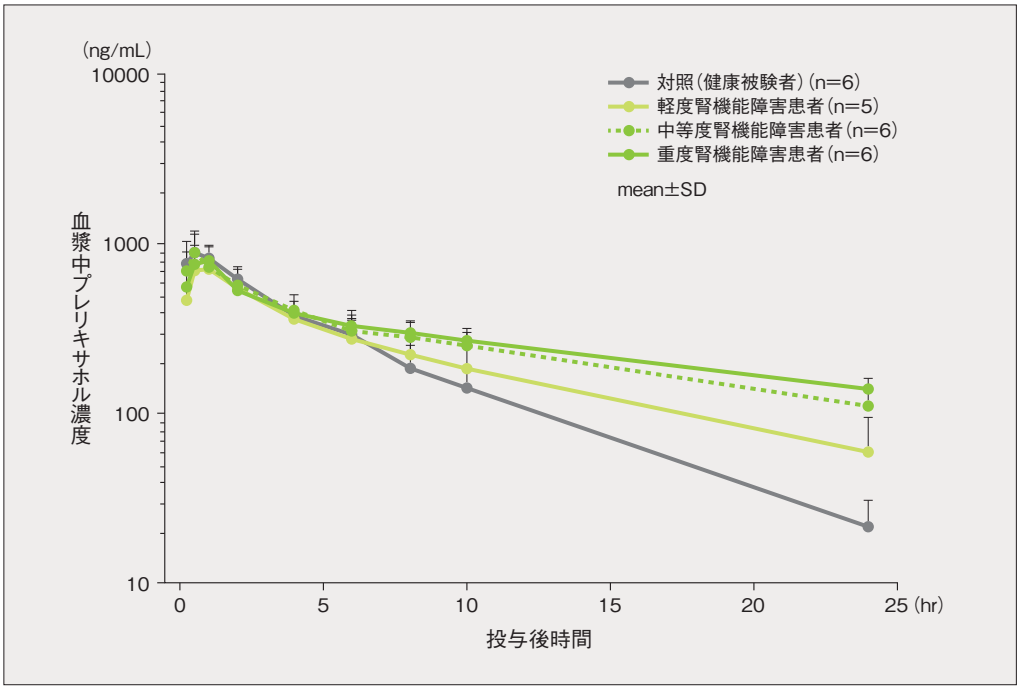
腎機能障害患者における薬物動態

腎機能障害患者における薬物動態(外国人データ)[11)]

軽度、中等度及び重度の腎機能障害患者にプレリキサホル0.24mg/kgを単回皮下投与したとき、腎機能障害患者における、投与量で補正していない$AUC_{0\text{-}24hr}$の健康被験者に対する最小二乗平均の比は、それぞれ106.6%、132.3%及び138.8%であった。

プレリキサホルのクリアランス(CL)は腎機能障害の程度に伴い低下し、CLとクレアチニンクリアランス(CLcr)との間に正の相関関係が認められた。軽度、中等度及び重度腎機能障害患者における投与後24時間までの尿中排泄率($Fe_{0\text{-}24hr}$)はそれぞれ投与量の40%、27%及び14%であった。さらに、軽度及び重度腎機能障害患者で採取された投与後24～48時間の尿から投与量の約4%が尿中に認められた。

健康被験者及び腎機能障害患者におけるプレリキサホルの血漿中濃度推移(単回皮下投与)



9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

9.2.1 中等度以上の腎機能障害のある患者

中等度以上の腎機能障害(クレアチニンクリアランス(CLcr)50mL/分以下)のある患者では、本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。[16.6.1 参照]

腎機能障害患者における薬物動態

健康被験者及び腎機能障害患者におけるプレリキサホル単回皮下投与時の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	対照（健康被験者）（N=6）	腎機能障害患者		
		軽度（N=5）	中等度（N=6）	重度（N=6）
T_{max}[a)] (hr)	0.559 (0.50-1,02)	0.500 (0.50-1.00)	0.500 (0.25-1.00)	0.750 (0.50-1.00)
C_{max} (ng/mL)	980±196 (812-1260)	739±76.1 (640-845)	936±280 (559-1270)	861±193 (609-1140)
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)	5070±979 (3900-6240)	5410±1070 (3970-6540)	6780±1660 (4680-8410)	6990±1010 (5700-8050)
$AUC_{0\text{-}10hr}$ (ng·hr/mL)	3940±637 (3160-4750)	3700±493 (3140-4140)	4220±1060 (3090-5270)	4160±704 (3230-5000)
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·hr/mL)	5070±982 (3880-6240)	5410±1060 (3980-6540)	6810±1660 (4710-8410)	7020±1010 (5750-8110)
AUC_{inf} (ng·hr/mL)	5220±1050 (3960-6420)	6150±1580 (4060-7910)	8750±2000 (5570-10500)	10200±1440 (8310-11900)
$t_{1/2}$ (hr)	4.87±0.562 (4.35-5.74)	7.80±2.15 (4.67-10.1)	12.1±2.06 (9.69-15.0)	15.8±5.79 (9.78-26.8)
V_z/F[b)] (mL/kg)	332±43.8 (261-376)	433±37.0 (380-478)	512±143 (383-731)	531±145 (390-793)
CL/F (mL/hr)	4380±821 (3700-5730)	3500±1690 (2430-6410)	2420±1110 (1750-4670)	1820±380 (1520-2550)
$CL_{R0\text{-}24hr}$ (mL/hr)	3150±1700 (854-5830)	1640±1060 (860-3490)	827±404 (533-1610)	346±134 (123-470)
$Fe_{0\text{-}24hr}$ (%)	71.09±42.78 (20.48-150.22)	40.46±9.62 (26.82-53.37)	26.52±5.29 (19.50-33.57)	13.57±6.58 (4.94-21.68)

mean±SD（最小値-最大値）
a）中央値（最小値-最大値）
b）体重（kg）により標準化
T_{max}：最高血漿中濃度到達時間　C_{max}：最高血漿中濃度
$AUC_{0\text{-}24hr}$：時間0から投与後24時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}10hr}$：時間0から投与後10時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}t}$：時間0から測定可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{inf}：時間0から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$t_{1/2}$：消失半減期　V_z/F：見かけの分布容積　CL/F：見かけのクリアランス
$CL_{R0\text{-}24hr}$：時間0から投与後24時間までの腎クリアランス　$Fe_{0\text{-}24hr}$：時間0から投与後24時間までの尿中排泄率

健康被験者及び腎機能障害患者における薬物動態パラメータの比較

薬物動態パラメータ	最小二乗平均			比（%）		90%信頼区間	
	対照（健康被験者）	腎機能障害患者				下限	上限
C_{max}（用量標準化 自然対数）	0.043508	0.037891	軽度	軽度/対照	87.09	63.59	119.26
		0.046381	中等度	中等度/対照	106.60	78.99	143.87
		0.046451	重度	重度/対照	106.76	79.11	144.08
$AUC_{0\text{-}24hr}$（用量標準化 自然対数）	0.22517	0.27412	軽度	軽度/対照	121.74	91.86	161.43
		0.34101	中等度	中等度/対照	151.44	115.78	198.09
		0.38169	重度	重度/対照	169.51	129.59	221.72

【対象】18～78歳の腎機能障害患者17例［軽度5例、中等度6例、重度6例］、35～78歳の健康被験者（対照）6例
【方法】多施設共同、非盲検、第I相試験。スクリーニング時に採取した24時間尿の測定で得られたクレアチニンクリアランス（CLcr）に基づいて、対照群（CLcr：＞90mL/min）、軽度腎機能障害群（CLcr：51～80mL/min）、中等度腎機能障害群（CLcr：31～50mL/min）、重度腎機能障害群（CLcr：＜31mL/min）の4群に層別し、プレリキサホル0.24mg/kgを単回皮下投与し、投与後48時間観察した。

11）社内資料：外国人腎機能障害患者における薬物動態（AMD3100-1101試験）

臨床薬理試験（AMD3100-1002試験）

臨床薬理試験（AMD3100-1002試験）[12)]

●プレリキサホル単独投与による末梢血CD34陽性細胞への作用（健康成人：海外データ）（薬力学評価項目）

目　　的：健康成人男女を対象に、プレリキサホル0.04、0.08、0.16及び0.24mg/kgを単回皮下投与又は0.08mg/kgを1日1回3日間反復皮下投与したときの安全性、薬物動態及び血液学的活性について検討する。

対　　象：18～55歳の健康な男女24例※［薬力学解析対象：単回投与23例、反復投与3例、安全性解析対象26例］

※総投与例数26例、2例が単回投与コホート及び反復投与コホートに参加

方　　法：単施設、非盲検、第I相試験。プレリキサホル0.04、0.08、0.16及び0.24mg/kgを単回皮下投与、又は0.08mg/kgを1日1回3日間反復皮下投与した。CD34陽性細胞数評価用の血液検体を投与前、単回投与後1、3、6、9及び24時間に採取した。0.08mg/kg1日1回3日間反復投与群では各投与後6時間及び最終投与後24時間に採取した。蛍光活性化細胞選別（FACS）解析により末梢血CD34陽性細胞数を計数し、プレリキサホルの薬力学（PD）を評価した。

評価項目：〈薬力学評価項目〉

前駆細胞の動員（CD34陽性、コロニー形成単位）、全血球数（CBC）及び分画、細胞周期の状態、前駆細胞機能性〔重症複合免疫不全症（SCID）マウス生着〕

〈安全性評価項目〉

診察所見、有害事象、バイタルサイン、注射部位評価、心電図（プレリキサホル0.24mg/kgが投与された被験者）、臨床検査（血液学検査、血液生化学検査、凝固系検査、尿検査及び女性の妊娠検査）

〈薬物動態評価項目〉

C_{max}、CL/f/kg、T_{max}、$t_{1/2}$、$AUC_{0\text{-}10hr}$を含む薬物動態（PK）パラメータを、コンパートメント及びノンコンパートメント法により算出した。

12）社内資料：臨床薬理試験（AMD3100-1002試験）

4. 効能又は効果
自家末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員促進
6. 用法及び用量
G-CSF製剤との併用において、通常、成人にはプレリキサホルとして0.24mg/kgを1日1回、末梢血幹細胞採取終了時まで連日皮下投与する。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意（抜粋）
9.2.1 中等度以上の腎機能障害のある患者
中等度以上の腎機能障害（クレアチニンクリアランス（CLcr）50mL/分以下）のある患者では、本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。［16.6.1 参照］

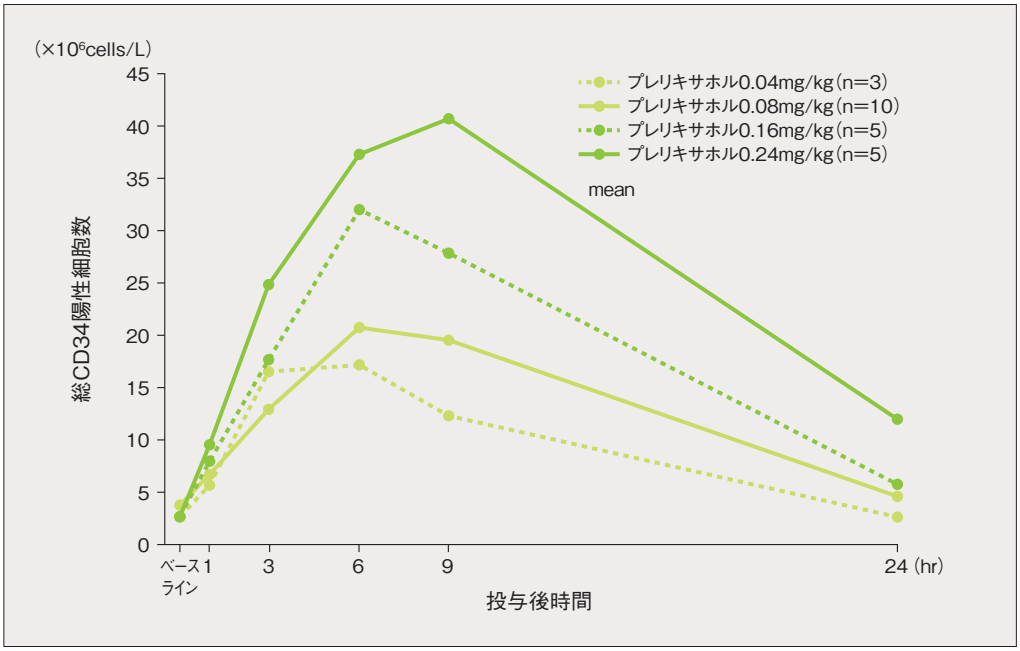
臨床薬理試験（AMD3100-1002試験）

プレリキサホルを単回皮下投与したとき、末梢血CD34陽性細胞は用量依存的に増加し、投与後6～9時間にピーク値に達した。CD34陽性細胞数は0.24mg/kg群を除き、投与後24時間でほぼベースラインレベルに復した。プレリキサホル0.24mg/kg単回皮下投与は、投与後9時間で末梢血CD34陽性細胞がベースラインに比べて15倍の増加を示した。プレリキサホル0.24mg/kgに対するCD34陽性細胞の応答は、投与後3、6及び9時間において0.04、0.08及び0.16mg/kg[注)]に対する応答を上回った。

なお、プレリキサホル0.08mg/kgを3日間反復皮下投与した結果、連日、投与後6時間に平均CD34陽性細胞数の大幅かつ同程度の増加が生じ、次の投与前にはベースラインレベルに復した。

注）本剤の承認された通常1回用量は0.24mg/kgです（**6. 用法及び用量**の項参照）。

外国人健康成人にプレリキサホル単回皮下投与したときのCD34陽性細胞数の推移



●本試験における安全性（健康成人：海外データ）

健康成人男女への皮下投与において、プレリキサホルは忍容性を示した。試験薬剤が投与された26例中24例（92.3%）に89件の有害事象が報告された。このうち78件が試験薬剤との因果関係ありと判定され、主な症状は、注射部位紅斑53.8%（14/26例）及び嘔気38.5%（10/26例）であった。

試験期間中、死亡、重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象、臨床的に重要な臨床検査値異常、診察又はバイタルサインの異常所見は認められなかった。

4. 効能又は効果
自家末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員促進
6. 用法及び用量
G-CSF製剤との併用において、通常、成人にはプレリキサホルとして0.24mg/kgを1日1回、末梢血幹細胞採取終了時まで連日皮下投与する。

臨床薬理試験（AMD3100-1003試験）

臨床薬理試験（AMD3100-1003試験）[13)]

●G-CSF製剤単独又はプレリキサホルとG-CSF製剤併用投与による末梢血CD34陽性細胞への作用（健康成人：海外データ）（薬力学評価項目）

目　　的：健康成人男女を対象に、G-CSF製剤10μg/kg4日間反復投与後の第5日にG-CSF製剤10μg/kg併用又は非併用でプレリキサホル0.16mg/kgを単回皮下投与したときの安全性及び血液学的効果を、G-CSF製剤10μg/kgとプレリキサホル0.24mg/kg併用単回皮下投与時と比較検討する。

対　　象：18～55歳の健康な男女29例※［薬力学及び安全性解析対象31例］

※29例中2例が2つの治療群に登録されたため、計31回の試験薬剤投与が実施された（全症例数31例）。

方　　法：単施設、無作為化、非盲検、第Ib/IIa相試験。

G-CSF製剤（10μg/kg）4日間反復投与後の第5日にG-CSF製剤（10μg/kg）併用でプレリキサホル0.16mg/kgを単回皮下投与（A群）したときの安全性及び血液学的効果を、第5日にG-CSF製剤（10μg/kg）併用でプレリキサホル0.24mg/kgを単回皮下投与（B群）したときと比較した。

対照群：G-CSF製剤10μg/kgを5日間反復皮下投与した（n=6）。

A群：G-CSF製剤10μg/kgを4日間反復皮下投与した後、第5日にG-CSF製剤10μg/kgとプレリキサホル0.16mg/kgを単回皮下投与した（n=6）。

B群：G-CSF製剤10μg/kgを4日間反復皮下投与した後、第5日にG-CSF製剤10μg/kgとプレリキサホル0.24mg/kgを単回皮下投与した〔入院期間：投与後12時間（n=4）、投与後24時間（n=3）〕。

対照群及びA群ではプレリキサホル投与前（ベースライン）、投与後1、3、6、9及び24時間に採血し、B群の入院期間（投与後12時間）群ではプレリキサホル投与前（ベースライン）、投与後4、6、8、10、12及び48時間、入院期間（投与後24時間）群はプレリキサホル投与前（ベースライン）、投与後2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22及び24時間に採血した。

評価項目：**〈薬力学評価項目〉**

前駆細胞の動員（CD34陽性、コロニー形成単位）、CD34陽性細胞免疫表現型、白血球数、重症複合免疫不全症（SCID）マウス移植

〈安全性評価項目〉

診察所見、有害事象、バイタルサイン、注射部位評価、臨床検査（血液学検査、血液生化学検査、凝固系検査、尿検査及び女性の妊娠検査）

13）社内資料：臨床薬理試験（AMD3100-1003試験）

造血幹細胞の末梢血中への動員として本邦で承認されているフィルグラスチム（遺伝子組換え）の効能又は効果、並びに用法及び用量

効能又は効果	用法及び用量			
造血幹細胞の末梢血中への動員	同種及び自家末梢血幹細胞採取時のフィルグラスチム（遺伝子組換え）単独投与による動員	成人・小児	通常、フィルグラスチム（遺伝子組換え）400μg/m^{2}を1日1回又は2回に分割し、5日間連日又は末梢血幹細胞採取終了時まで連日皮下投与する。この場合、末梢血幹細胞採取はフィルグラスチム（遺伝子組換え）投与開始後4～6日目に施行する。	ただし、末梢血幹細胞採取終了前に白血球数が50,000/mm^{3}以上に増加した場合は減量する。減量後、白血球数が75,000/mm^{3}に達した場合は投与を中止する。
	自家末梢血幹細胞採取時のがん化学療法剤投与終了後のフィルグラスチム（遺伝子組換え）投与による動員	成人・小児	通常、がん化学療法剤投与終了翌日又はがん化学療法により好中球数が最低値を経過後、フィルグラスチム（遺伝子組換え）400μg/m^{2}を1日1回又は2回に分割し、末梢血幹細胞採取終了時まで連日皮下投与する。	

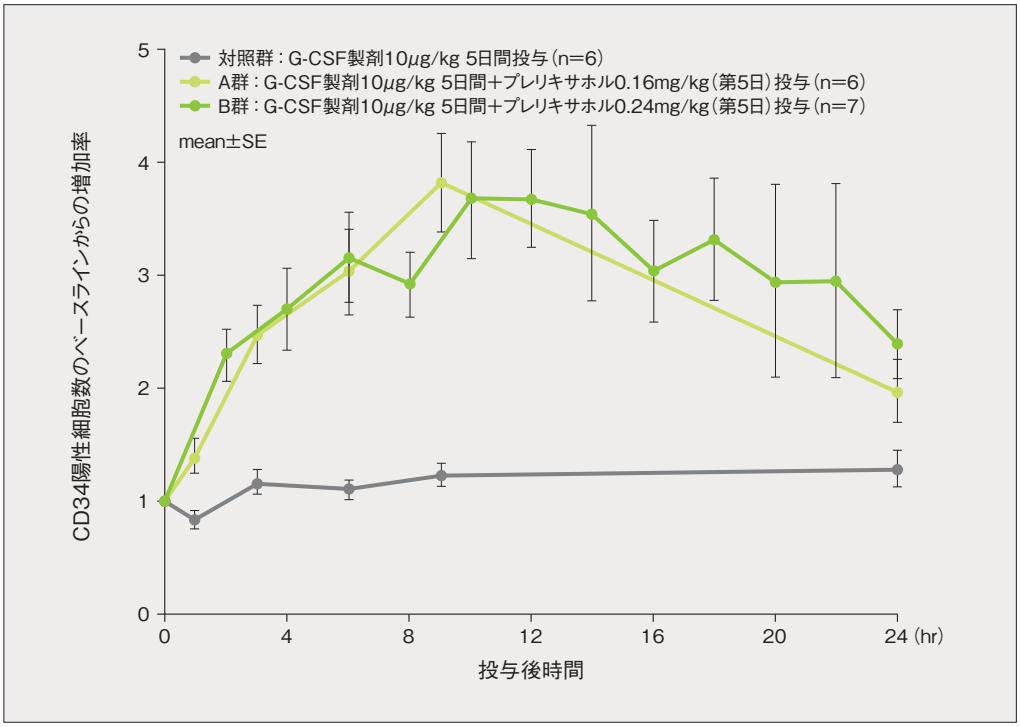
なお、いずれの場合も状態に応じて適宜減量する。

臨床薬理試験（AMD3100-1003試験）

G-CSF製剤による導入期（Day1～Day4）後、第5日にプレリキサホル0.16mg/kg又は0.24mg/kg[注)]をG-CSF製剤10μg/kgと併用、あるいはG-CSF製剤10μg/kg単独で皮下投与した結果、プレリキサホル0.24mg/kgとG-CSF製剤の併用群では、プレリキサホル投与後4～18時間で末梢血CD34陽性細胞数が持続的に増加し、投与後10～14時間でピークに達した。ベースラインからの平均増加率はプレリキサホル0.16mg/kg併用群と0.24mg/kg併用群で同程度であった。

注）本剤の承認された通常1回用量は0.24mg/kgです（**6. 用法及び用量**の項参照）。

外国人健康成人にG-CSF製剤単独又はプレリキサホルとG-CSF製剤を併用投与したときのCD34陽性細胞増加率の推移



●本試験における安全性（健康成人：海外データ）

試験薬剤が投与された31例中27例（87.1%）に100件の有害事象が報告された。このうち66件が試験薬剤との因果関係ありと判定され、主な症状は注射部位紅斑51.6%（16/31例）、頭痛22.6%（7/31例）、錯感覚22.6%（7/31例）及び悪心19.4%（6/31例）であった。
試験期間中、死亡、重篤な有害事象、重度の有害事象及び試験中止に至った有害事象は報告されなかった。

4. 効能又は効果
自家末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員促進
6. 用法及び用量
G-CSF製剤との併用において、通常、成人にはプレリキサホルとして0.24mg/kgを1日1回、末梢血幹細胞採取終了時まで連日皮下投与する。

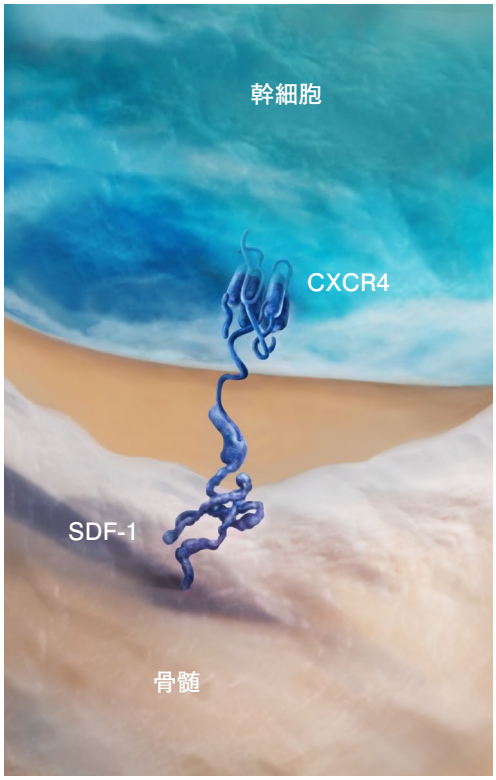
作用機序[14)]

●作用機序

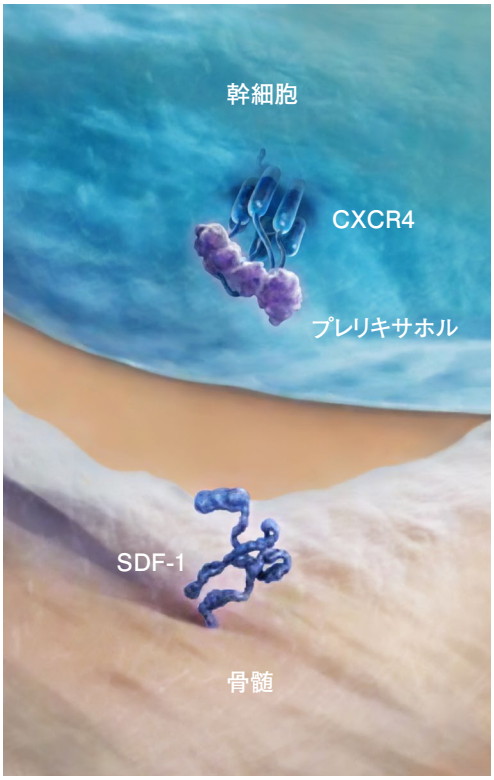
骨髄の間質細胞表面に発現する間質細胞由来因子1（SDF-1）は、CXCケモカイン受容体4（CXCR4）を発現している造血幹細胞の骨髄への生着に関与していると考えられている。プレリキサホルはCXCR4に結合し、CXCR4とSDF-1との結合を阻害することにより、骨髄から末梢血中への造血幹細胞の動員を促進すると考えられる[14)]。

14）Fricker SP.：Transfus Med Hemother. 40（4）：237-245（2013）
利益相反：著者はサノフィ（株）の社員である。

幹細胞の保持



プレリキサホルの作用機序



SDF-1：間質細胞由来因子1
CXCR4：CXCケモカイン受容体4

効力を
裏付ける試験

効力を裏付ける試験

●CXCR4の特異的阻害薬プレリキサホルの分子薬理学的特性(*in vitro*)[15、16)]

内因性にCXCR4を発現するヒト急性リンパ性白血病由来CCRF-CEM細胞株において、プレリキサホルは、SDF-1の結合を阻害し、そのIC$_{50}$は651±37nmol/Lであった。プレリキサホルの結合阻害作用は48時間かけて緩徐に消失した。プレリキサホルはさらに、SDF-1/CXCR4を介する相互作用において、SDF-1介在性カルシウム流入、SDF-1刺激走化性及びSDF-1介在性GTP結合を阻害し、IC$_{50}$はそれぞれ572±190nmol/L、51±17nmol/L及び15.4±4.4nmol/Lであった。

プレリキサホルによるSDF-1/CXCR4相互作用の阻害

アッセイ	IC$_{50}$(nmol/L)
^{125}I-SDF-1リガンド結合	651±37(n=3)
SDF-1刺激カルシウム流入	572±190(n=5)
SDF-1刺激走化性	51±17(n=4)
SDF-1刺激^{35}S-GTPγS結合	15.4±4.4(n=4)[a)]

a)IC$_{50}$の代わりにEC$_{50}$を使用。IC$_{50}$とEC$_{50}$は本試験の目的において同じ意味を示す。

【方法】〈受容体結合アッセイ〉

①SDF-1リガンド結合については、CCRF-CEM細胞を^{125}I-SDF-1(100pmol/L)及びプレリキサホル(4.1nmol/L～10μmol/L)と共にインキュベートした。

②プレリキサホルの結合及び解離については、フルオレセインイソチオシアネート(FITC)標識抗CXCR4抗体12G5を用いたフローサイトメトリーにより間接的に測定した。

i)結合試験については、CCRF-CEM細胞をプレリキサホル(0.1、1又は10μmol/L)と共に0、15、30、45又は60分間プレインキュベート後、FITC標識12G5で標識し、フローサイトメトリーで結合を測定した。

ii)解離試験については、CCRF-CEM細胞をプレリキサホル(0.1、1又は10μmol/L)と共に1時間インキュベート後、FITC標識12G5で直接標識、又はさらに24又は48時間インキュベート後にFITC標識12G5で標識し、フローサイトメトリーで結合を測定した。なお、結合している抗体の比率は、プレリキサホル無添加(対照)の12G5の結合に対するプレリキサホルとインキュベーションした後の12G5の結合の比から算出した。

〈カルシウム流入アッセイ〉

CCRF-CEM細胞(CXCR4、CCR4、CCR7を発現)及び各種受容体発現細胞(CCR1、CCR2b、CXCR3、CCR4、CCR5、LTB4を発現)に、蛍光カルシウム指示薬Fluo-4-AM(アセトキシメチル)を添加し、プレリキサホル(CXCR4には1.0nmol/L～0.16μmol/L、他の受容体には10、100μmol/L)と共に15分間プレインキュベートした。その後、細胞を適当な濃度のケモカインリガンドで刺激して細胞内カルシウムの濃度変化を測定し、濃度－反応曲線からIC$_{50}$値を算出した。

アゴニストアッセイでは、ケモカインの代わりにアッセイプレートにプレリキサホルを添加することを除き、同様の方法を用いた。

〈走化性アッセイ〉

プレリキサホル存在下で、トランスウェルプレート上部チャンバーに生細胞蛍光染色色素カルセインAMで前処置したCCRF-CEM細胞を添加、下部チャンバーにSDF-1(10nmol/L)を添加した。2.5時間後に、下部チャンバーに遊走した細胞数を蛍光プレートリーダーにより測定し、濃度－反応曲線からIC$_{50}$値を算出した。

アゴニストアッセイでは、下部チャンバーにSDF-1を添加せず、プレリキサホルのみを添加することを除き、同様の方法を用いた。

〈GTP結合アッセイ〉

CCRF-CEM細胞膜をSDF-1(10nmol/L)、プレリキサホル(0.92pmol/L～1μmol/L)及び^{35}S-GTPγS(1nmol/L)と共にインキュベート後、結合^{35}S-GTPγSを液体シンチレーション計数法により測定し、濃度－反応曲線からIC$_{50}$値を算出した。

15)社内資料:効力を裏付ける試験(ケモカイン受容体CXCR4の特異的アンタゴニスト プレリキサホルの分子薬理学的特性)
16)Fricker SP, et al.:Biochem Pharmacol. 72(5):588-596(2006)

利益相反:著者にサノフィ(株)の社員が含まれる。

効力を裏付ける試験

●造血前駆細胞動員作用（マウス）

・造血前駆細胞（HPC）動員の経時変化（マウス）[17、18)]

プレリキサホル投与により、HPCの骨髄からの速やかな動員が誘導され、投与1時間後に動員は最大となった。投与1時間後のCFU-GM、BFU-E及びCFU-GEMMの数は、時間0における対照値※の約14、7及び10倍であった。

※時間0における対照値：CFU-GM（78±18）、BFU-E（17±2）、CFU-GEMM（10±2）。

【方法】C3H/HeJマウス（n=5/群）にプレリキサホル5mg/kgを単回皮下投与した。投与0.25、0.5、1、2及び24時間後に血液を採取し、標準培地及びサイトカイン濃度下で7日間インキュベート後、コロニーをスコア化することにより、CFU-GM、BFU-E及びCFU-GEMMの数を測定した。

17）社内資料：効力を裏付ける試験（C3H/HeJマウス血中へのプレリキサホル誘発骨髄造血前駆細胞の動員）
18）Broxmeyer HE, et al.：J Exp Med. 201（8）：1307-1318（2005）

・造血前駆細胞（HPC）動員の用量反応性（マウス）[17、18)]

プレリキサホル投与によるHPCの骨髄からの動員は速やかで、用量依存的であった。投与1時間後にHPC動員が最大となった。

プレリキサホル2.5～10mg/kgで産生したCFU-GM、BFU-E及びCFU-GEMMは、それぞれ対照値の5.1～7.1、1.8～2.8及び3.3～5.2倍であった。

【方法】C3H/HeJマウス（n=7/群）にプレリキサホル（0.625、1.25、2.5、5.0、10mg/kg）を単回皮下投与した。投与1時間後に血液を採取し、標準培地及びサイトカイン濃度下で7日間インキュベート後、コロニーをスコア化することにより、CFU-GM、BFU-E及びCFU-GEMMの数を測定した。

17）社内資料：効力を裏付ける試験（C3H/HeJマウス血中へのプレリキサホル誘発骨髄造血前駆細胞の動員）
18）Broxmeyer HE, et al.：J Exp Med. 201（8）：1307-1318（2005）

・反復投与における造血前駆細胞（HPC）動員（マウス）[17、18)]

プレリキサホル3日間反復投与において、いずれの投与日も投与1時間後のHPCの動員は同様であり、反復投与に伴う感受性の減弱は認められなかった。

CFU-GM、BFU-E及びCFU-GEMMのHPC数の増加は、それぞれ対照値の7.7～10.5、5.1～8.4及び8.9～11.4倍であった。

【方法】C3H/HeJマウスにプレリキサホル5mg/kg又は生理食塩液〔対照群（n=14）、0.1mL/マウス〕を1日1回、1日目、1及び2日目（2日間反復投与）又は1、2及び3日目（3日間反復投与）に皮下投与した（n=8/群）。反復投与は、24時間間隔で行った。最終投与1時間後に血液を採取し、標準培地及びサイトカイン濃度下で7日間インキュベート後、コロニーをスコア化することによりCFU-GM、BFU-E及びCFU-GEMMの数を測定した。

17）社内資料：効力を裏付ける試験（C3H/HeJマウス血中へのプレリキサホル誘発骨髄造血前駆細胞の動員）
18）Broxmeyer HE, et al.：J Exp Med. 201（8）：1307-1318（2005）

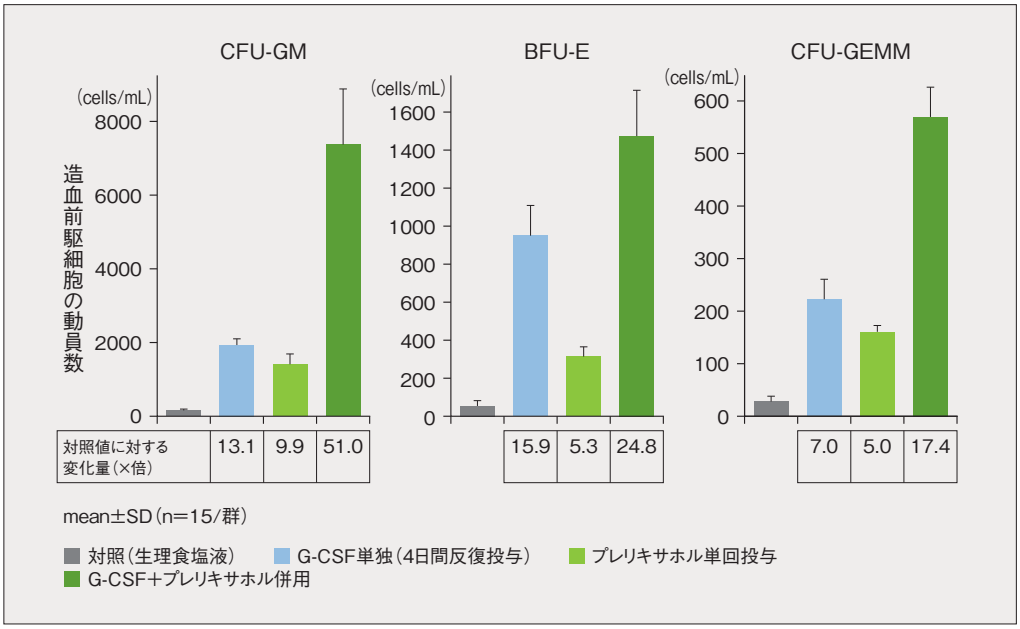
CFU-GM：Colony forming units-granulocyte macrophage（顆粒球・マクロファージコロニー形成細胞）
BFU-E：Burst forming units-erythroid（赤芽球バースト形成細胞）
CFU-GEMM：Colony forming units-granulocyte, erythroid, megakaryocyte, macrophage（顆粒球・赤芽球・巨核球・マクロファージコロニー形成細胞）

効力を裏付ける試験

●G-CSF誘発造血前駆細胞(HPC)動員に対する増強作用(マウス)[18、19)]

C57BL/6マウスにG-CSFを1日2回4日間反復投与した後プレリキサホルを投与した結果、CFU-GM動員に対する相乗作用が認められた。一方、BFU-E及びCFU-GEMM動員作用は相加的又は相加的よりもわずかに強かった。

G-CSF(1日2回4日間反復投与)誘発HPC動員に対するプレリキサホルの作用(C57BL/6マウス)



【方法】C57BL/6マウス(n=15/群)に、生理食塩液(対照)又はプレリキサホル(5mg/kg)単回皮下投与〔プレリキサホル単回投与〕、G-CSF(2.5μg/mouse×2回/日)を4日間反復皮下投与〔G-CSF単独〕、G-CSF(2.5μg/mouse×2回/日)を4日間反復皮下投与後18時間にプレリキサホル(5mg/kg)単回皮下投与〔G-CSF+プレリキサホル併用〕を行った。
各群投与1時間後に血液を採取し、1mLあたりのHPC数を算出した。HPCの分析では、マウスの細胞を標準培地及びサイトカイン濃度下で7日間インキュベートし、コロニーをスコア化することによりCFU-GM、BFU-E及びCFU-GEMMの数を測定した。

18) Broxmeyer HE, et al. : J Exp Med. 201(8): 1307-1318(2005)
19) 社内資料 : 効力を裏付ける試験(異なるマウス系統におけるプレリキサホル、G-CSF、並びにプレリキサホル+G-CSFによる骨髄造血前駆細胞動員の比較)

CFU-GM : Colony forming units-granulocyte macrophage(顆粒球・マクロファージコロニー形成細胞)
BFU-E : Burst forming units-erythroid(赤芽球バースト形成細胞)
CFU-GEMM : Colony forming units-granulocyte, erythroid, megakaryocyte, macrophage(顆粒球・赤芽球・巨核球・マクロファージコロニー形成細胞)

効力を裏付ける試験

●自家移植モデルにおける造血幹細胞動員作用(イヌ)

・最大動員試験[20、21)]

イヌにプレリキサホルを単回皮下投与した結果、総白血球及び好中球の増加を伴う全身性の白血球増加が引き起こされた。循環血中CD34陽性細胞は3～10倍に増加し、4匹中3匹でプレリキサホル投与の8～10時間後に最大となった。血液試料の*in vitro* CFUアッセイにおいても、プレリキサホルにより循環血中前駆細胞レベルがベースラインの2～5倍に増加し、プレリキサホル投与8～10時間後に最大となった。CD34陽性細胞についても同様の結果がみられた。なお、プレリキサホルにより動員された細胞は、CXCR4を発現していることがフローサイトメトリー及び^{125}I-SDF-1リガンド結合により示された。

【方法】〈最大動員試験〉
イヌにプレリキサホル4mg/kgを皮下投与(n=4)し、投与1、2、4、6、8、10及び24時間後に血液を採取した。フローサイトメトリーでCD34陽性細胞、コロニー形成アッセイで造血前駆細胞を分析した。プレリキサホル投与6時間後に末梢血単核球(PBMC)を血液試料から単離培養し、CXCR4発現についてFITC標識抗CXCR4抗体を用いたフローサイトメトリー(n=2)、^{125}I-SDF-1リガンド結合(n=1)及びSDF-1介在性カルシウム流入(n=2)により分析した。

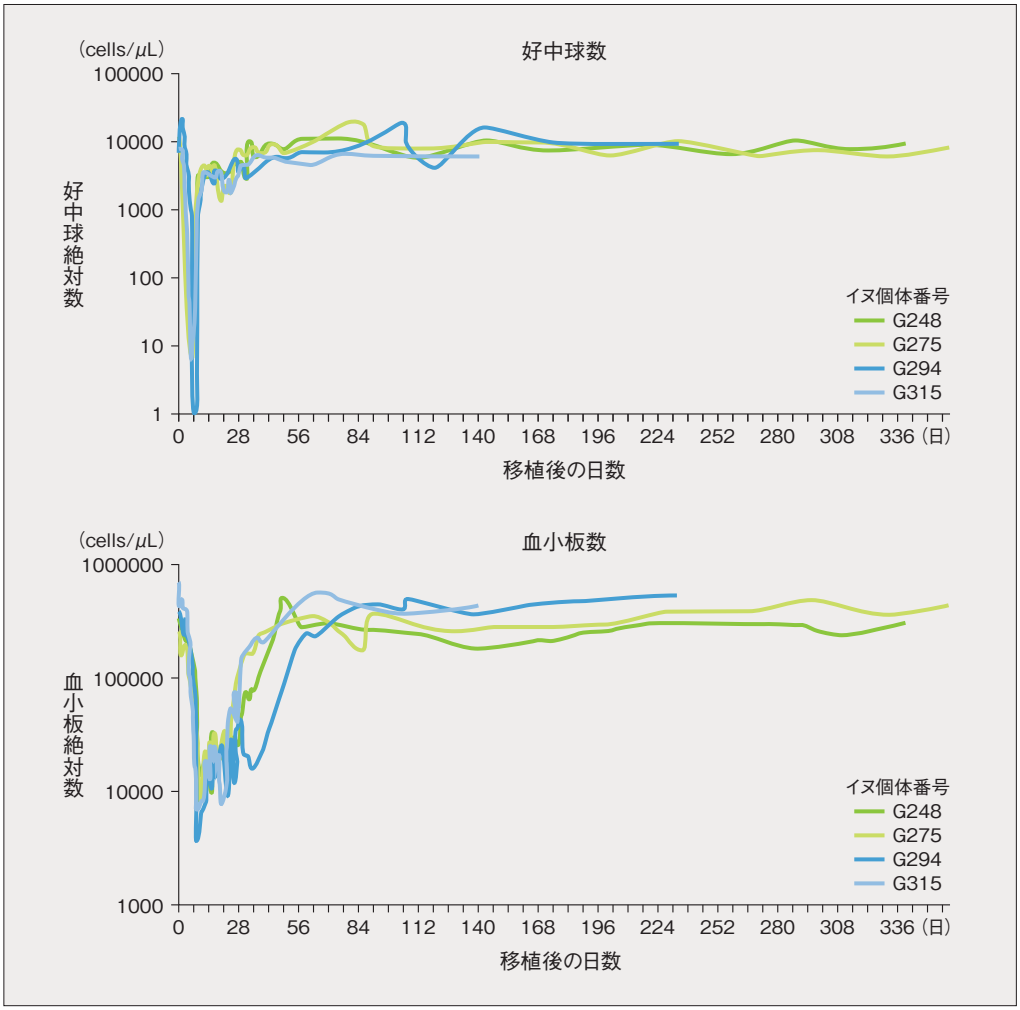
20)社内資料:効力を裏付ける試験(イヌ自家移植モデルにおける造血幹細胞の動員)
21)Burroughs L, et al.: Blood. 106(12): 4002-4008(2005)

効力を裏付ける試験

・自家移植試験[20、21]

イヌ自家移植モデルにプレリキサホルにより動員した末梢血単核球（PBMC）を移植した結果、好中球及び血小板の生着時間の中央値は、それぞれ9日（範囲：7-10日）及び25日（範囲：23-38日）であった。出血性の合併症のため輸血が必要となったイヌはいなかった。21又は28日目に行った骨髄穿刺では、4匹中3匹で骨髄の細胞充実性の軽度低下（正常値の75～80%）がみられ、巨核球産生が正常値の75～80%と推定された。追跡期間の中央値は10ヵ月（範囲：5-12ヵ月）であったが、その期間全例生存し、造血機能も正常であった。

プレリキサホルにより動員された細胞をイヌに自家移植したときの好中球及び血小板の生着



【方法】〈移植試験〉

イヌにプレリキサホル4mg/kgを皮下投与（n=4）し、投与6～7時間後から3～4時間にわたりアフェレーシスを実施した。骨髄破壊的な全身放射線照射（920cGy）を行った自家移植レシピエントイヌ（n=4）に、プレリキサホルにより動員した末梢血単核球（PBMC）を移植した。生着は末梢血の血球数により評価した。
好中球の回復時点は500cells/μLを超える状態が3日間連続したときの初日、血小板の回復時点は20,000cells/μLを超える状態が5日間連続したときの初日と定義した。21日目又は28日目のいずれかに骨髄穿刺液及び生検試料を採取し、細胞充実性及び形態を評価した。

20）社内資料：効力を裏付ける試験（イヌ自家移植モデルにおける造血幹細胞の動員）
21）Burroughs L, et al.：Blood. 106（12）：4002-4008（2005）

安全性薬理試験

安全性薬理試験[22)]

試験項目		動物種（例数／群）／細胞種	投与方法	投与量	試験成績
中枢神経系	親和性	子ウシ大脳皮質膜アドレナリン受容体、子ウシ線条体ドパミン受容体、ラット前脳オピエート受容体	*in vitro*	NA	アドレナリンα_1、α_2及びドパミンD_2受容体に対して中等度の親和性（pKi=6.2, 5.9, 5.5） ドパミンD_1及びオピエート受容体に対しては低親和性
	受容体との相互作用	ラット脳アドレナリン受容体	*in vitro*	6μmol/L	α_1及びα_2受容体に対してそれぞれ40%、41%の結合阻害
	Primary Observation Test 一般行動及び生理的状態に及ぼす影響（Irwin法）	ラット雄（6）	単回皮下投与	0, 2, 10mg/kg	影響なし
				20mg/kg	投与30分後において、刺激なしでは中枢神経系抑制物質様作用（自発運動の低下、無関心、警戒性低下、驚愕反応の低下、異常姿勢［腹臥位］など）、ハンドリング時には中枢神経系刺激物質様作用（呼吸数増加、恐怖心増加、攻撃性など）、2時間で消失
		マウス雄（3）	単回皮下投与	0, 0.1, 1 mg/kg	影響なし
				10mg/kg	投与開始5分後より活性の低下及び姿勢の平坦化（自発運動、歩行、立ち上がりの減少） 大部分が1時間で消失
		ラット雄（6）	単回皮下投与	5, 10, 20 mg/kg	投与1時間後に自発運動、歩行の用量依存的阻害
呼吸器系	呼吸器系に及ぼす影響	ラット雄（8）	単回皮下投与	0, 2mg/kg	影響なし
				10, 20mg/kg	投与30分後に1回換気量の減少 20mg/kg投与30分及び120分後に呼吸数の減少
心血管系	hERGチャネルに及ぼす影響	クローン化hERGチャネルを発現するヒト胚性腎細胞	*in vitro*	5, 50μg/mL	影響なし
	心血管系に関与する受容体及び酵素についての結合試験及び阻害試験	ウサギ肺細胞ACE受容体	*in vitro*	0.06-60 μmol/L	6、18μmol/Lで阻害 IC_{50}=2.5μmol/L
		ヒトRaji細胞エンドペプチダーゼ		6μmol/L	影響なし
	ニューロペプチドY受容体アッセイ	ウサギ輸精管Y_1受容体 ラット輸精管Y_2受容体、遠位結腸Y_3受容体	*in vitro*	6, 18μmol/L	18μmol/LではYY_2及びY_3受容体において有意なアゴニスト活性（それぞれ70%、97%） YY_1受容体で中程度の活性（37%） 6μmol/LではY_2及びY_3受容体でアゴニスト反応（それぞれ24%、42%） アンタゴニスト活性はなし
	アンジオテンシンⅡ誘発性収縮試験	ラット大動脈平滑筋	*in vitro*	0.2, 2, 10, 20 μg/mL	2μg/mL以上で用量依存的な阻害作用 遊離Ca^{2+}添加により収縮は減弱し、終濃度4mmol/Lでは収縮反応が完全に消失

安全性薬理試験

試験項目		動物種(例数／群)／細胞種	投与方法	投与量	試験成績
心血管系	心血管系への安全性	イヌ雄(2)	静脈内投与	高投与速度：5mg/kg/hr(1時間)＋3.33mg/kg/hr(7時間)	心拍数：注入開始後最高用量に達して30分以内に増加、1例は異常(頻脈)と判定 血圧：1例で毒性の臨床徴候(活動性低下、振戦、流涎、嘔吐、ぎこちない動き、散瞳、横臥位、呼吸困難)と同時に血圧上昇がみられ、3.25時間で点滴中止(血漿中濃度11.2-11.7μg/mL) 心拍出量、1回拍出量、末梢血管抵抗に関連する事象、心電図の異常は認められなかった。
				低投与速度：2.5mg/kg/hr(1時間)＋1.67mg/kg/hr(7時間)	影響なし
内分泌系	内分泌腺への影響	ラット雄(8、対照16)	単回皮下投与	0, 0.01, 0.1, 1, 10mg/kg	プロラクチンは10mg/kgで有意に上昇($p<0.05$) コルチコステロンは用量依存的に上昇したが、10mg/kgのみで有意($p<0.05$、*t*検定)
一般的な受容体(放射性リガンド結合アッセイ)及び酵素アッセイ		ヒト又はヒト組換え細胞 マウス、ラット、モルモット、ハムスター、ウサギ細胞	*in vitro*	5μg/mL	N型Caチャネル(阻害率100%)、ヒスタミンH_3受容体(99%)、Kチャネル(81%)に強い親和性 ムスカリンM_1(73%)、M_2(65%)、ニューロペプチドYY$_1$(54%)、アドレナリンα_{1B}(66%)、α_{2C}(58%)、グルタミン酸NMDAポリアミン(53%)に中程度の親和性
選択された受容体放射性リガンド結合、細胞及び組織のアッセイ		放射性リガンド結合、細胞アッセイ；ヒト組換えCHO-K1、CHO、昆虫Sf9、ラット脳細胞 組織アッセイ；モルモット心房及び回腸、ラット脾臓	*in vitro*	5μg/mL	GTPγS細胞バインディングアッセイでは、ヒスタミンH_3インバースアゴニストプロファイル(−46%アゴニスト、145%アンタゴニスト)、ムスカリンM_1アンタゴニスト活性(71%)、アドレナリンα_{2C}アンタゴニスト作用(28%)
				15μg/mL	組織アッセイではアドレナリンα_{1B}アンタゴニスト作用(28%)、N型Caアンタゴニスト作用(30%)、ムスカリンM_2アンタゴニスト作用(33%)

22)社内資料：安全性薬理試験

毒性試験

毒性試験

●単回投与毒性試験(マウス、ラット、ブタ)[23)]

動物種 (例数／群)	投与量	HNLD (最大非致死量)	LD (致死量)	LD_{50} (50%致死量)	NOAEL (無毒性量)	
マウス (雌雄各5)	2～20mg/kg	2mg/kg	14mg/kg (42mg/m^2) (SC) 5mg/kg (IV)	16.30mg/kg (SC) 5.2mg/kg (IV)	2mg/kg (SC) <2mg/kg (IV)	≧14mg/kg (SC)：鎮静、呼吸困難、痙攣、腹臥位、異常姿勢 (IV) ≧2mg/kg：鎮静 5mg/kg：呼吸困難 ≧5mg/kg：痙攣 8mg/kg：腹臥位
ラット (雌雄各5)	2～50mg/kg	30mg/kg(SC) 2mg/kg(IV)	40mg/kg (SC) 5mg/kg (IV)	>50mg/kg (SC) 5.2mg/kg (IV)	2mg/kg (SC) <2mg/kg (IV)	≧20mg/kg (SC)：鎮静、呼吸困難、痙攣、腹臥位、横臥位、非協調運動 (IV) ≧2mg/kg：鎮静 5mg/kg：腹臥位 ≧5mg/kg：呼吸困難、痙攣
ブタ (雄各1)	1～12mg/kg (SC)	8mg/kg	12mg/kg	—		≧1mg/kg：白血球増加 4mg/kg：軟便 8mg/kg：横臥位、外観異常

SC：皮下投与、IV：静脈内投与

23) 社内資料：単回投与毒性試験

●反復投与毒性試験(ラット、イヌ)[24)]

動物種 (例数／群)	投与方法／投与期間	投与量	試験結果
ラット (雌雄各10)	皮下(生理食塩液) 1日1回／4週間	0, 0.6, 1.9, 7.6mg/kg/日	無毒性量：1.9mg/kg/日
		0, 11.4, 15.2mg/kg/日	無毒性量：<11.4mg/kg/日
	皮下(生理食塩液) 1日2回／4週間	0, 0.6, 1.2, 4, 24mg/kg/日 (1回当たりの投与量0, 0.3, 0.6, 2, 12mg/kg)	無毒性量：24mg/kg/日(12mg/kg 1日2回投与)
イヌ (雌雄各3)	皮下(プラセボ溶液) 1日1回／4週間	0, 0.25, 1, 4mg/kg/日	無影響量：0.25mg/kg/日
	皮下(生理食塩液) 1日2回／4週間	0, 0.3, 1.5, 8mg/kg/日 (1回当たりの投与量 0, 0.15, 0.75, 4mg/kg)	無毒性量：8mg/kg/日(4mg/kg 1日2回投与)

24) 社内資料：反復投与毒性試験

毒性試験

●生殖発生毒性試験(ラット)[25)]

GLP適用の生殖発生毒性試験として妊娠Sprague-Dawleyラットにプレリキサホル0、0.5、3又は15mg/kg/日を妊娠6日から17日までの12日間皮下投与した結果、15mg/kg/日群の母動物に摂餌量減少、体重増加量減少及び体重減少が認められた。15mg/kg/日群ではさらに、吸収胚増加、胎児体重の減少、骨格発達遅延及び胎児異常の発現頻度増加がみられた。以上より、本試験における無毒性量は、母動物の一般毒性に対して0.5mg/kg/日、胚・胎児発生に対して3mg/kg/日と判断された。

25)社内資料:ラット胚・胎児発生に関する試験

●遺伝毒性試験(*in vitro*、ラット)[26)]

プレリキサホルは、*in vitro*でのネズミチフス菌を用いた変異原性試験及びV79細胞を用いた染色体異常試験、並びに*in vivo*でのラット小核試験において遺伝毒性を示さなかった。

26)社内資料:遺伝毒性試験

●がん原性試験[27)]

予定臨床投与期間が短いため(4日間までを目安とする)、がん原性試験は実施していない。

27)社内資料:がん原性試験

●その他の毒性試験(ウサギ、ラット、*in vitro*)[28~30)]

ウサギを用いたGLP非適用の皮内投与局所刺激性試験において、プレリキサホルは塩酸調製液では3mg/mL以上、クエン酸調製液では25mg/mL以上の濃度で軽度の刺激性が認められた。反復皮下投与毒性試験でも局所刺激性が観察された[28)]。GLP非適用の脾臓プラーク形成細胞を測定した試験で、プレリキサホル5.1及び12.7mg/kg/日を4日間皮下投与したラットから採取した脾細胞において、ヒツジ赤血球への一次IgM抗体に対する阻害作用は認められなかった[29)]。GLP適用の*in vitro*溶血性試験において、プレリキサホルを0.2μg/mLの最終濃度でヒト全血と共にインキュベートした結果、明らかな溶血及び凝集は認められなかった[30)]。

28)社内資料:局所刺激性試験
29)社内資料:抗体産生に対する影響
30)社内資料:溶血性試験

有効成分に関する理化学的知見

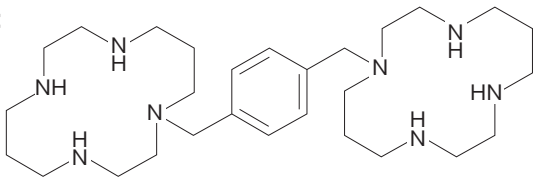
一般的名称：プレリキサホル（Plerixafor）

化　学　名：1,1'-（1,4-Phenylenebismethylene）bis（1,4,8,11-tetraazacyclotetradecane）

分　子　式：$C_{28}H_{54}N_8$

分　子　量：502.78

化学構造式：



性　　状：本品は白色～灰白色の固体である。
本品はエタノール（99.5）又はメタノールにやや溶けやすく、水に溶けにくい。

融　　点：131.5℃

分 配 係 数：Log P＝0.94（1-オクタノール／水）

製剤の安定性

●各種条件下における安定性

試験名	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25±2℃/ 60±5%RH	60ヵ月	ガラスバイアル＋ ゴム栓	60ヵ月間安定であった
加速試験	40±2℃/ 75±5%RH	6ヵ月		6ヵ月間安定であった
苛酷試験（光）	120万lx･hr及び200W･h/m^2以上			安定であった

試験項目：性状、確認試験、純度試験、pH、浸透圧、不溶性微粒子、含量等

取扱い上の注意

規制区分：劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
貯　　法：室温保存
有効期間：36箇月

包　装

1バイアル

関連情報

- **承認番号**：22800AMX00724
- **承認年月**：2016年12月
- **国際誕生年月**：2008年12月
- **薬価基準収載年月**：2017年2月
- **販売開始年月**：2017年2月
- **承認条件**：医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- **投薬期間制限医薬品に関する情報**：該当しない
- **再審査期間満了年月**：2026年12月（10年）

主要文献

1）承認時評価資料：国内第Ⅱ相臨床試験（多発性骨髄腫 ACT13710試験）
2）承認時評価資料：国内第Ⅱ相臨床試験（非ホジキンリンパ腫 ACT12781試験）
3）承認時評価資料：海外第Ⅲ相臨床試験（多発性骨髄腫 AMD3100-3102試験）
4）DiPersio JF, et al.：Blood. 113（23）：5720-5726（2009）
5）承認時評価資料：海外第Ⅲ相臨床試験（非ホジキンリンパ腫 AMD3100-3101試験）
6）DiPersio JF, et al.：J Clin Oncol. 27（28）：4767-4773（2009）
7）社内資料：日本人健康成人における薬物動態（MOZ24211/POP12425試験）
8）社内資料：外国人患者における蓄積性（AMD3100-2112試験）
9）社内資料：血漿タンパク結合に関する検討
10）社内資料：代謝に関する検討（*in vitro*）
11）社内資料：外国人腎機能障害患者における薬物動態（AMD3100-1101試験）
12）社内資料：臨床薬理試験（AMD3100-1002試験）
13）社内資料：臨床薬理試験（AMD3100-1003試験）
14）Fricker SP.：Transfus Med Hemother. 40（4）：237-245（2013）
15）社内資料：効力を裏付ける試験（ケモカイン受容体CXCR4の特異的アンタゴニスト プレリキサホルの分子薬理学的特性）
16）Fricker SP, et al.：Biochem Pharmacol. 72（5）：588-596（2006）
17）社内資料：効力を裏付ける試験（C3H/HeJマウス血中へのプレリキサホル誘発骨髄造血前駆細胞の動員）
18）Broxmeyer HE, et al.：J Exp Med. 201（8）：1307-1318（2005）
19）社内資料：効力を裏付ける試験（異なるマウス系統におけるプレリキサホル、G-CSF、並びにプレリキサホル＋G-CSFによる骨髄造血前駆細胞動員の比較）
20）社内資料：効力を裏付ける試験（イヌ自家移植モデルにおける造血幹細胞の動員）
21）Burroughs L, et al.：Blood. 106（12）：4002-4008（2005）
22）社内資料：安全性薬理試験
23）社内資料：単回投与毒性試験
24）社内資料：反復投与毒性試験
25）社内資料：ラット胚・胎児発生に関する試験
26）社内資料：遺伝毒性試験
27）社内資料：がん原性試験
28）社内資料：局所刺激性試験
29）社内資料：抗体産生に対する影響
30）社内資料：溶血性試験

製造販売業者の氏名又は名称及び住所（文献請求先及び問い合わせ先を含む）

製造販売元：サノフィ株式会社
〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

製品に関するお問い合わせ（文献請求先）：

サノフィ株式会社

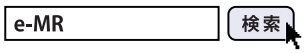
コールセンター　くすり相談室

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

フリーダイヤル　0120-109-905

FAX（03）6301-3010

詳しくは製品情報サイトをご覧ください。 e-MR



mozobil®

2024年9月作成
MAT-JP-2004559-4.0-09/2024

製造販売元：サノフィ株式会社
〒163-1488
東京都新宿区西新宿三丁目20番2号